

University of Groningen

Gecombineerde chemo- en radiotherapie van het kleincellig anaplastisch longcarcinoom. Een klinisch onderzoek

Star, Jan George van der

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1979

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Star, J. G. V. D. (1979). *Gecombineerde chemo- en radiotherapie van het kleincellig anaplastisch longcarcinoom. Een klinisch onderzoek.* [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

GECOMBINEERDE CHEMO- EN
RADIOTHERAPIE VAN HET
KLEINCELLIG ANAPLASTISCH
LONGCARCINOOM

EEN KLINISCH ONDERZOEK

J. G. VAN DER STAR

**GECOMBINEERDE CHEMO- EN RADIOTHERAPIE VAN HET
KLEINCELLIG ANAPLASTISCH LONGCARCINOOM**
Een klinisch onderzoek

STELLINGEN

I.

Indien door middel van chemotherapie bij het kleincellig anaplastisch longcarcinoom (K.L.C.) een partiele response verkregen wordt, is het zinvol om met behulp van radiotherapie de kans op een complete response alsnog te doen toenemen.

II.

Het stageringsonderzoek bij het K.L.C. heeft waarschijnlijk weinig consequenties op therapeutisch gebied.

III.

De chemotherapie is niet in staat om het klinisch manifest worden van hersenmetastasen bij een K.L.C. in voldoende mate tegen te gaan.

IV.

Bij patienten met een K.L.C., die een complete response vertonen op behandeling met chemotherapie dient radiotherapie op het primaire proces niet routinegewijs toegediend te worden.

V.

Er bestaat bij het K.L.C. een indicatiegebied voor operatieve therapie.

VI.

Indien bij verdenking op longtuberculose het sputumonderzoek negatief uitvalt is bronchoscopie met de flexibele bronchoscoop geïndiceerd.

VII.

De patient op een Intensive Care Unit wordt tekort gedaan als zijn behandeling alleen door de betrokken (deel-)specialist wordt uitgevoerd.



VIII.

Om te bereiken dat 25% van alle dialyses thuis plaats heeft zijn eveneens maatregelen gewenst om dit voor de patient aantrekkelijk te maken.

IX.

Het is gewenst, dat assistenten in opleiding aan een Universitair ziekenhuis een stage doen in een perifeer ziekenhuis.

X.

Als bij patienten met een schaduw van onbekende oorsprong in de long na sputumonderzoek en bronchoscopie geen diagnose is verkregen, en als tevens contra-indicaties bestaan ten opzichte van een eventuele longoperatie, dan is een percutane naaldbiopsie van deze schaduw geïndiceerd.

XI.

Bij de late allergische bronchusobstructieve reactie is behandeling met beclomethason-dipropionaat per dosis-aerosol geïndiceerd.

XII.

Bij het streven naar meer doelmatigheid in de gezondheidszorg moet van overheidswege ook de middelen hiertoe beschikbaar gesteld worden.

XIII.

Het periodieke röntgenologische bevolkingsonderzoek van de thorax dient gehandhaafd te blijven.

XIV.

De overheid, die nog verder bezuinigt op het gebied van de volksgezondheid graaft haar eigen graf.

Stellingen
behorende bij het proefschrift van
J. G. VAN DER STAR

Gecombineerde chemo- en radiotherapie van het kleincellig
anaplastisch longcarcinoom

Groningen 1979

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

GECOMBINEERDE CHEMO- EN RADIO- THERAPIE VAN HET KLEINCELLIG ANAPLASTISCH LONGCARCINOOM

Een klinisch onderzoek.

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van het doctoraat in de geneeskunde
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op gezag van de Rector Magnificus Dr. J. Borgman
in het openbaar te verdedigen op dinsdag 12 juni 1979
des namiddags te 2.45 uur (precies)

door

JAN GEORGE VAN DER STAR

geboren te Utrecht

1979

DRUKKERIJ VAN DENDEREN B.V.
GRONINGEN

Promotor: Prof. Dr. N. G. M. Orie
Co-promotor: Prof. Dr. J. Vermey
Co-referent: Drs. Th. M. Brouwers

Aan de nagedachtenis van mijn vader
Aan Marjola

VOORWOORD

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling longziekten (hoofd: Prof. Dr. H. J. Sluiter) van de Interne Kliniek (hoofd: Prof. Dr. E. Mandema) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

Aan een ieder, die bijgedragen heeft aan het tot stand komen van dit proefschrift betuig ik mijn hartelijke dank.

Prof. Dr. N. G. M. Orie dank ik voor zijn onvoorwaardelijke steun en stimulerende hulp gedurende de bewerking van dit proefschrift. Prof. Dr. J. Vermeij en Drs. Th. M. Brouwers dank ik voor hun hulp en plezierige samenwerking. Prof. Dr. H. J. Sluiter voor de opleiding die hij mij heeft gegeven, en de hulp tijdens de voorbereiding van dit proefschrift. Dr. K. de Vries voor de statistische werkzaamheden en de plezierige samenwerking. Drs. A. F. Meinesz en Drs. J. J. P. Klein voor de enthousiaste medewerking op de polikliniek, voor, maar vooral ook na mijn vertrek uit Groningen. Dr. J. W. Oosterhuis voor zijn steun bij het reviseren van de P.A.-coupes van de patienten. Dr. H. M. Jansen voor zijn adviezen bij de paragraaf immunologie. Dr. J. J. R. van Haeringen en Dr. J. L. de Graaff voor hun enthousiaste steun en medewerking bij de patientenbegeleiding. Voorts dank ik de verpleegkundigen van de longenpolikliniek en de oncologische polikliniek in Groningen en Zwolle voor hun aandacht voor en begeleiding van de patienten, de heer J. Brouwer voor het tekenwerk, en mijn echtgenote Marjola voor haar nooit aflatende steun en alle werkzaamheden, die zij voor de totstandkoming van dit proefschrift verrichtte.

INHOUD

1	Inleiding	1
2	Terrein van het onderzoek	3
2.1.	Algemene aspecten van het kleincellig anaplastisch longcarcinoom (K.L.C.)	3
2.1.1.	Historische ontwikkeling	3
2.1.2.	Beschrijving van het K.L.C.	4
2.1.3.	Oorsprong van het K.L.C.	5
2.1.4.	Tumorgedrag	6
2.1.4.1.	Groeisnelheid	7
2.1.4.2.	Metastasering	8
2.1.4.3.	Hormonale activiteit	9
2.2.	Therapie-mogelijkheden voor het K.L.C.	10
2.2.1.	Operatieve therapie	10
2.2.1.1.	Voorstanders van operatieve therapie	11
2.2.1.2.	Tegenstanders van operatieve therapie	12
2.2.1.3.	Conclusie	14
2.2.2.	Chemotherapie voor het K.L.C.	15
2.2.2.1.	Gevoeligheid van het K.L.C. voor chemotherapie	15
2.2.2.2.	Mono-chemotherapie	15
2.2.2.3.	Combinatie chemotherapie	19
2.2.2.4.	Aantal cytostatica in de combinatie	20
2.2.2.5.	Gelijktijdig of na elkaar toedienen van de cytostatica	23
2.2.2.6.	Relatie tussen dosis en response	23
2.2.2.7.	Continue of stootsgewijze toediening	24
2.2.2.8.	Bijwerkingen	24
2.2.2.9.	Chemotherapie bij locoregionale processen en metastasen op afstand	25
2.2.2.10.	Conclusie	26
2.2.3.	Radiotherapie	26
2.2.3.1.	Inleiding	26
2.2.3.2.	Locale radiotherapie	27
2.2.3.2.1.	Locoregionale processen	27
2.2.3.2.2.	Metastasen op afstand	28
2.2.3.2.2.1.	Hersenmetastasen	28
2.2.3.2.2.2.	Skeletmetastasen	30
2.2.3.2.2.3.	Levermetastasen	30
2.2.3.3.	Techniek	31
2.2.3.3.1.	Inleiding	31
2.2.3.3.2.	Bestralingsgebied en dosering	31
2.2.3.4.	Bijwerkingen van de radiotherapie	32
2.2.3.4.1.	Functionerend beenmerg	32
2.2.3.4.2.	Overige bestraalde gebieden	33
2.2.3.5.	Radiotherapie, gecombineerd met andere vormen van therapie	35
2.2.3.6.	Samenvatting	35
2.2.4.	Immunotherapie	36
2.2.5.	Gecombineerde therapie	38
2.2.5.1.	Inleiding	38
2.2.5.2.	Operatieve therapie en chemotherapie	38
2.2.5.3.	Operatieve therapie en radiotherapie	40
2.2.5.3.1.	Pre-operatieve radiotherapie	40
2.2.5.3.2.	Operatieve therapie gevolgd door radiotherapie	42
2.2.5.3.3.	Operatieve therapie en immunotherapie	43
2.2.5.4.	Chemo- en radiotherapie	43
2.2.5.4.1.	De waarde van toevoeging van chemotherapie aan radiotherapie ...	43

2.2.5.4.2.	De waarde van toevoeging van radiotherapie aan chemotherapie ...	44
2.2.5.4.3.	De aard en plaats van de radiotherapie in de behandeling	44
2.2.5.4.4.	Aard en aantal cytostatica in de combinatie	45
2.2.5.4.5.	Combinatie chemotherapie en radiotherapie bij locoregionale proces- sen en metastasen op afstand	47
2.2.5.4.6.	Conclusie	47
2.2.5.5.	Immunotherapie in de combinatietherapie	47
2.2.5.5.1.	Immunotherapie met chemotherapie	48
2.2.5.5.2.	Immunotherapie in combinatie met chemotherapie en radiotherapie	48
2.2.5.6.	Samenvatting	49
2.3.	Motivering eigen keuze	50
2.3.1.	Aard van de therapie	50
2.3.2.	Structuur van de therapie	51
2.3.3.	Chemotherapie regimes	52
2.3.4.	Radiotherapie	53
2.3.5.	Duur van de therapie	53
3.	Behandelingsschema voor het kleincellig anaplastisch longcarcinoom (K.L.C.)	55
3.1.	Inleiding	55
3.2.	Definities	55
3.3.	Selectie	57
3.4.	Protocol	58
3.4.1.	Onderzoek vooraf	58
3.4.1.1.	Anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratorium onderzoek	58
3.4.1.2.	Anamnese, gericht op subjectief welbevinden	58
3.4.1.3.	Staging	60
3.4.1.4.	Paraneoplastische syndromen	60
3.4.2.	Therapieschema	60
3.4.2.1.	Regimes chemotherapie	60
3.4.2.1.1.	Chemotherapie bij locoregionale processen	62
3.4.2.1.2.	Chemotherapie bij metastasen op afstand	63
3.4.2.2.	Chemotherapie gedurende radiotherapie	64
3.4.2.3.	Radiotherapie	64
3.4.2.3.1.	Inleiding	64
3.4.2.3.2.	Radiotherapie bij locoregionale processen	64
3.4.2.3.3.	Aanvullende radiotherapie	65
3.4.2.3.4.	Radiotherapie bij metastasen op afstand	66
3.4.2.3.5.	Radiotherapie bij hersenmetastasen	66
3.4.2.4.	Veranderen van de therapie	67
3.4.2.4.1.	Wijzigen van de chemotherapie	67
3.4.2.4.2.	Staken van de chemotherapie	69
3.4.2.4.3.	Staken van de radiotherapie	69
3.4.3.	Onderzoekingen gedurende de therapie	70
3.4.4.	Uitsluitingen gedurende de therapie	71
3.5.	Samenvatting	71
4.	Studiegroep en controlegroepen	72
4.1.	Studiegroep	72
4.1.1.	Algemene gegevens van de patienten	72
4.1.1.1.	Anamnese, welbevinden	72
4.1.1.2.	Vroegere ziekten, CARA	73
4.1.1.3.	Schadelijke factoren	77
4.1.1.4.	Lichamelijk onderzoek	77

4.1.1.5.	Laboratorium gegevens	79
4.1.1.6.	Paraneoplastische syndromen	79
4.1.1.7.	Longfunctie gegevens	79
4.1.1.8.	Tumormanifestaties extrapulmonaal	85
4.1.1.9.	Oude thoraxfoto's	85
4.1.2.	Stageringsgegevens	89
4.1.2.1.	Histologie	89
4.1.2.2.	T.N.M. classificatie	92
4.2.	Controle groepen	93
4.2.1.	"Oude patientengroep"	93
4.2.1.1.	Samenstelling	93
4.2.1.2.	Overige gegevens	95
4.2.2.	Overige groepen	95
4.3.	Samenvatting	98
5.	Resultaten van de therapie	99
5.1.	Studiegroep	99
5.1.1.	Doseringen van de therapie	99
5.1.1.1.	Doseringen van de chemotherapie	99
5.1.1.2.	Doseringen van de radiotherapie	99
5.1.2.	Resultaten bij de groep met locoregionale processen	101
5.1.2.1.	Response na 2 kuren chemotherapie volgens regime I	101
5.1.2.2.	Response na radiotherapie	102
5.1.2.3.	Beloop na de eerste response	104
5.1.2.4.	Behandelingstijden	106
5.1.3.	Resultaten bij de groep met metastasen op afstand	107
5.1.3.1.	Response gedurende de eerste 20 weken	107
5.1.3.2.	Beloop na de eerste response	108
5.1.3.3.	Behandelingstijden	111
5.1.4.	Tumorrecidieven gedurende de therapie	111
5.1.5.	Overleving	116
5.2.	Welbevinden	120
5.3.	Controlegroepen	123
5.3.1.	"Oude patientengroep"	123
5.3.2.	Literatuurgroepen	123
5.3.2.1.	Groep Choi (1976)	123
5.3.2.2.	Groep Nixon (1975)	124
5.3.2.3.	Groep Wittes (1977)	124
5.4.	Samenvatting	124
6.	Analyse en beschouwingen	128
6.1.	De relatie tussen enkele algemene gegevens van de patienten en de resultaten	128
6.1.1.	Anamnese	128
6.1.2.	Leeftijd	129
6.1.3.	Vroegere ziekten	130
6.1.3.1.	Maligne aandoening	130
6.1.3.2.	CARA	131
6.1.4.	Andere predisponerende factoren	131
6.1.4.1.	Roken	131
6.1.5.	Lichamelijk onderzoek	132
6.1.6.	Laboratorium gegevens	133
6.1.7.	Paraneoplastische syndromen	135
6.1.8.	Bijzondere tumormanifestaties vóór het beginnen van de therapie ..	136

6.1.9.	Vroegere thoraxfoto's	138
6.2.	Response en overleving	139
6.2.1.	Response en duur van overleving	139
6.2.1.1.	Patienten met locoregionale processen	139
6.2.1.2.	Patienten met metastasen op afstand	141
6.2.1.3.	Gehele patientengroep	141
6.2.2.	Response en welbevinden	142
6.2.3.	Referentiegroepen	143
6.3.	Specifieke aspecten van de therapie	146
6.3.1.	Relatie tussen dosering en response	146
6.3.2.	Recidief in bestraald gebied	148
6.3.3.	Hersenmetastasen	148
6.3.4.	Andere recidieven van tumoractiviteit gedurende de therapie	152
6.3.5.	Overige aspecten	152
6.3.5.1.	Histologie	152
6.3.5.2.	Lange overlevers	153
6.4.	Conclusies en aanbevelingen	154
6.4.1.	Stagering	154
6.4.2.	Structuur van de therapie	155
6.4.2.1.	Operatieve therapie	155
6.4.2.2.	Chemotherapie	155
6.4.2.3.	Radiotherapie	156
6.4.2.4.	Immunotherapie	156
6.4.2.5.	Combinatie chemo- en radiotherapie	156
6.4.2.6.	Recidief van de tumoractiviteit gedurende de therapie	157
	Samenvatting	158
	Summary	164
	Literatuurlijst	169

Hoofdstuk 1

INLEIDING

Bij de longcarcinomen neemt de groep van de kleincellige anaplastische longcarcinomen (K.L.C.) een geheel aparte plaats in door een aantal bijzondere kenmerken. Het K.L.C. wordt in de eerste plaats op histologische gronden onderscheiden ten opzichte van andere types longcarcinomen (WHO 1967, VALG 1965, WP-L 1973). De aparte plaats berust echter voornamelijk op de factoren van een bijzonder tumorgedrag, klinisch beeld en wijze van benadering voor wat betreft de therapie.

De incidentie van het K.L.C. ten opzichte van andere types longcarcinomen is ongeveer 15 tot 20% (Weiss 1978). Er bestaat een sterke predominantie voor het mannelijke geslacht (Kato 1969). Het klinisch beeld van het K.L.C. onderscheidt zich van andere soorten longcarcinomen door het snelle optreden van verschijnselen en klachten (Cohen 1978).

In het tumorgedrag onderscheidt het K.L.C. zich ten opzichte van andere soorten longcarcinomen door een veel snellere groei. Aan de hand van bepaling van labelling-index (Muggia 1974) en verdubbelingstijd (Eagan 1973, Straus 1974, Bringham 1978) werd dit duidelijk vastgesteld. Zowel regionale metastasering als metastasering op afstand van het K.L.C. treedt veel frequenter op dan bij andere soorten longcarcinomen (Eagan 1974, Gilby 1977, Cohen 1978). Indien onbehandeld is de gemiddelde overleving voor het K.L.C. minder dan 3 maanden na het stellen van diagnose (Hyde 1965).

Voor wat betreft de mogelijkheden tot therapie bestaat voor het K.L.C. een geheel andere benadering dan voor andere soorten longcarcinomen. Operatieve therapie blijkt soms mogelijk (Bunn 1977, Gilby 1977, Weiss 1978), maar de resultaten lopen sterk uiteen. Daarentegen blijkt het K.L.C. voor chemotherapie en radiotherapie veel gevoeliger te zijn dan andere longcarcinomen (Weiss 1978). Met name zijn in de zeventiger jaren inzichten verkregen over de behandelingsmethode van het K.L.C. door middel van de combinatie chemotherapie en radiotherapie. Door middel van deze behandelingsmethode is het mogelijk een aantal patienten met een

K.L.C. niet alleen klachtenvrij te krijgen, maar ook alle aantoonbare tumorweefsels gedurende een min of meer lange periode tot verdwijnen te brengen.

Alhoewel de gemiddelde overleving langer werd dan indien geen behandeling werd toegepast, blijft een 5 jaars overleving toch een grote zeldzaamheid (Weiss 1978, Greco 1978).

In een poging ook in onze kliniek (longafdeling Interne Kliniek Rijks-Universiteit, Groningen) een verlenging van het ziektevrije interval en van de overleving te realiseren, is een behandelingsmethode opgezet voor het K.L.C. bestaande uit de combinatie van cytostatische therapie en radiotherapie. In dit proefschrift wordt de behandelingswijze beschreven en de achtergrond daarvan toegelicht. De resultaten worden bekeken en vergeleken met die in de literatuur, alsmede met vroegere ervaringen in onze kliniek en ervaringen elders.

Aan de hand van dit materiaal zal geprobeerd worden een gedragslijn voor de toekomst uit te stippelen.

Hoofdstuk 2

TERREIN VAN HET ONDERZOEK

2.1. ALGEMENE ASPECTEN VAN HET KLEINCELLIG ANAPLASTISCH LONGCARCINOOM, (K.L.C.)

2.1.1. *Historische ontwikkeling*

In de jaren vóór 1960 werd het kleincellig anaplastisch longcarcinoom (K.L.C.) niet als een apart type longcarcinoom beschouwd, maar ingedeeld onder het plaveiselcel carcinoom, als een anaplastische variant hiervan.

Toch wordt al eerder melding gemaakt van een apart type longcarcinoom. Een van de eerste beschrijvingen van een tumor, waarmee het huidige K.L.C. in grote lijnen overeen komt, staat op naam van Barnard. Hij sprak in 1926 van het "so called oatcelled sarcoma" van het mediastinum posterior. Hij beschouwde dit als een apart type longcarcinoom. Vanaf ongeveer 1960 kwam de wens naar voren een meer gedifferentieerde indeling van de verschillende longcarcinomen te maken. Gezocht werd naar een indeling die specifieke histologische kenmerken koppelde aan een bepaald klinisch gedrag. Zo onderscheidde men het K.L.C. ten opzichte van andere longcarcinomen. (Azzopardi 1959, Watson 1961, Kato 1969).

In die tijd heeft de WHO (Kreijberg 1967) een indeling opgesteld voor de verschillende typen van het longcarcinoom. Andere indelingen die in die jaren tot stand kwamen, waren die van de Veterans Administration Lungcancer Chemotherapy Study Group (VALG) door Yesner (1965), en de Working Party for Therapy of Lungcancer (WP-L) door Matthews (1973). De VALG-indeling werd gebruikt ten behoeve van een klinische studie waarbij men de voorkeur gaf aan een simpeler indeling dan die volgens de WHO. De WP-L indeling is gemaakt met de bedoeling een indeling vast te stellen die zowel die van de WHO als die van de VALG dekte. In tabel 2.I. worden voor zover het een kleincellig anaplastisch longcarcinoom betreft de drie indelingen met elkaar vergeleken. Door ons is steeds de WHO-indeling gebruikt.

Tabel 2.I. Classificatie van het kleincellig anaplastisch longcarcinoom. Vergelijking World Health Organization (WHO), Veterans Administration Lungcancer Chemotherapy Study Group (VALG) en Working Party for Therapy of Lungcancer (WP-L).

WP-L	WHO	VALG
Small cell anaplastic carcinoma.	Small cell anaplastic carcinoma.	Small cell undifferentiated carcinoma (20).
1 lymphocyte-like.	1 fusiform.	a with oatcell structure 2a.
2 intermediate cell (fusiform, polygonal, others).	2 polygonal.	b with polygonal cellstructure 2b.
	3 lymphocyte-like.	
	4 others.	
Matthews, M.J. 1973.	Kreijberg, L. 1967.	Yesner, R. 1965.
Overeenkomstige groepen:		
WP-L	WHO	VALG
21	11-3	2a
22 —	$\left[\begin{matrix} 11-1 \\ 11-2 \\ 11-4 \end{matrix} \right]$	— 2b

2.1.2. Beschrijving van het K.L.C.

Het *röntgenbeeld* van het K.L.C. geeft volgens Miller (1977) in ruim 30% van de gevallen een perifere laesie te zien in het longparenchym die in de meeste gevallen kleiner dan 4 cm in doorsnede is. Bijna 80% van de 114 gevallen die Miller verzamelde vertoonden vergrote hilus structuren ten gevolge van lymphkliermetastasering. Atelectasegebieden traden frequent op (38%).

Het macroscopisch beeld van het K.L.C. wordt door Matthews (1976) als volgt beschreven:

"Voor zover het oppervlak van de tumor zichtbaar is, is het meestal glad, slijmig, en/of haemorrhagisch van aspect. Deze kenmerken kunnen niet als karakteristiek voor het K.L.C. beschouwd worden. De tumor heeft de neiging onder het slijmvlies van de bronchiaalboom door te groeien en kan aanleiding geven tot stenose ter plaatse, zonder dat er sprake is van doorgroei tot in het slijmvlies zelf".

Wat het *microscopisch beeld* betreft beschrijft Kreijberg (1967) de verschillende celtypes, behorend tot het K.L.C. als volgt:

Het fusiforme celtype vertoont voornamelijk spoelvormige celkernen die aanzienlijk in grootte kunnen verschillen. Het cytoplasma bij dit celtype is merendeels duidelijk herkenbaar.

Het polygonale celtype toont veelhoekige cellen met ruim cytoplasma. We zien vaak heldere kernen, rond tot ovaal. In deze kernen is een kenmerkend grof chromatinepatroon met een goed herkenbare nucleolus te zien.

Het lymphocyt-achtige type bestaat, onder het lichtmicroscop uit cellen, ongeveer dubbel zo groot als een lymphocyt, heeft ronde soms ovale kernen. In uitstrijkjes lijken de kernen "naakt". De ligging van de cellen ten opzichte van elkaar, omvat vrijwel elke denkbare variatie. Pallisadestand, nestvorming, of volstrekt willekeurige rangschikking is in dit beeld te vinden. Necrosegebieden komen frequent voor.

Onder de restgroep vallen die tumoren met een histologisch mengbeeld van de kleincellige longcarcinoomtypen, met veelal daar tussendoor gebieden die overeenkomst vertonen, met hetzij het plaveiselcelcarcinoom, hetzij met het adenocarcinoom.

Het electronen-microscopisch beeld (Bonikos 1977, Breeze 1977) wordt als volgt beschreven:

In het cytoplasma van de cel zijn granulae zichtbaar. Het electronenmicroscopisch beeld van de cellen van het K.L.C. lijkt sterk op dat van de K-cel (Kultschitsky-cel) van de tractus gastro-intestinalis. (Bench 1968, McDowell 1976). Menspreekt in deze gevallen van de K-cel van het bronchusslijmvlies.

Het electronen-microscopisch beeld levert niet meer gegevens op, op grond waarvan de verschillende sub-types van het K.L.C. onderscheiden kunnen worden. Met name is een onderscheid op grond van de electronenmicroscopische structuur van de kernen niet mogelijk (Mackay 1977).

2.1.3. Oorsprong van het K.L.C.

Betreffende de oorsprong van het K.L.C. bestond tot voor kort geen duidelijke hypothese. In de jaren vijftig beschouwden velen

het K.L.C. als een tumor van epidermale oorsprong. Recente studies over het K.L.C. hebben nieuwe denkbeelden naar voren gebracht. (Bench 1965, Terzakis 1972, Bonikos 1977, Breeze 1977). In deze studies wordt aangenomen dat de oorspronkelijke cel, van waaruit het K.L.C. afkomstig zou zijn waarschijnlijk de K-cel van het bronchusslijmvlies betreft. Deze cel toont, morphologisch gezien, overeenkomst met de Kultschitskycel van de tractus gastrointestinalis. Ze ontleent hieraan haar naam. Ze is op elke leeftijd op elke plaats in de bronchiaalboom te vinden. (Terzakis 1972, Mc Dowell 1976). De K-cel wordt gedurende de foetale periode het meest frequent gevonden. (Lauwerijns 1969, Hage 1972, 1973). Microscopisch onderzoek wijst uit, dat er een nauw contact bestaat tussen de K-cel en de uiteinden van de para-sympatische zenuwen. (Bonikos 1977).

De functie van de K-cel is tot nu toe niet bekend. Men veronderstelt echter, dat ze deel uitmaakt van het APUD-systeem (amine precursor uptake and/or decarboxylation). Dit systeem wordt beschouwd als een systeem van endocrine cellen met een secretorische functie (Bonikos 1977). Middels specifieke kleuringsmethoden is aannemelijk gemaakt, dat de granulae in de K-cel, polypeptiden en glycoproteinen bevatten. (Mc Dowell 1976). Er zijn glycoproteinen met hormonale activiteit bekend (Bonikos 1977).

Ontaarding van de K-cel leidt tot 2 soorten tumoren:

- a het carcinoid. Een tumor die soms een goedaardig gedragspatroon heeft, doch daarnaast ook maligne ontaarding kan tonen.
- b het K.L.C. Het K.L.C. is de altijd maligne variant.

De cellen van het K.L.C. bevatten minder granulae dan die van het carcinoid (Bonikos 1977). Van beide typen tumoren is bekend dat ze mediators en hormonen kunnen produceren.

2.1.4. *Tumorgedrag*

Het K.L.C. wordt gekenmerkt door een aantal bijzondere kwaliteiten. Deze zijn:

- a een zeer snelle groei.
- b in een vroeg stadium uitgebreide metastasering, zowel lymphogeen als haematogeen.
- c soms het vertonen van hormonale activiteit.

De verschillende aspecten worden hierna besproken.

2.1.4.1. *Groeisnelheid*

In 1956 onderzocht Collins de groeisnelheid van metastasen van tumoren aan de hand van series röntgenfoto's van de thorax. Hij stelde vast dat deze metastasen een constante groeisnelheid hadden. De tijd, nodig ter verdubbeling van het volume van de tumor, de verdubbelingstijd (DT) is onder optimale omstandigheden voor elke individuele tumor en zijn metastasen constant. Collins meent uit eigen observatie te kunnen opmaken dat elke tumor beantwoordt aan de hypothese van eigen constante verdubbelingstijd en dus een exponentiële toename in volume ondergaat tijdens de groei.

Veeze (1968) stelt dat als deze hypothese opgaat dit alleen zo is als het gemiddelde celvolume constant blijft, en er geen belangrijk verlies van cellen optreedt gedurende de groei. Tevens moeten alle tumorcellen meedoen in het groeiproces. Veeze stelt dat in de praktijk aan deze laatste 2 voorwaarden lang niet altijd voldaan wordt. Bij microscopisch onderzoek worden frequent necrotische cellen gevonden, die uiteraard niet aan het groeiproces van de tumor meedoen.

Ook factoren als deficiënte bloedtoevoer naar de tumoren kunnen hun invloed hebben op het groeiproces, zoals gesteld is door Collins. (1956).

Over de verdubbelingstijd bij het K.L.C. zijn gegevens bekend: Straus (1974) berekende bij het K.L.C. een DT van gemiddeld 33 dagen, met een spreiding van 17 tot 71 dagen.

Eagan (1973) vermeldt een gemiddelde DT van 45 dagen voor het K.L.C.

Bringham (1978) vond een gemiddelde DT van 81 dagen voor het K.L.C. (spreiding van 25 tot 160 dagen).

De DT van het K.L.C. is korter dan van andere primaire longcarcinomen. Van het plaveiselcel-carcinoom bijvoorbeeld bedraagt deze gemiddeld 103 dagen, van het adeno-carcinoom 187 dagen. (Straus 1974).

Naast de delingsfrequentie van de cellen speelt ook de groeifractie een rol bij de groeisnelheid van de tumor. Onder groeifractie wordt verstaan:

de fractie van de cellen dat op een bepaald moment in proliferatie is. Het product tussen groeifractie en de duur die nodig is voor de celdeling geeft de groeisnelheid aan.

Informatie over deze groeifractie verkreeg Muggia (1974) door in de tumor radio-actief gelabelled thymidine te spuiten. Deze stof wordt door de tumorcel opgenomen in de proliferatie fase. Aan de hand van bipten uit deze tumoren in een later stadium is het aantal cellen dat in proliferatie is te bepalen, hiermee is de labelling-index vast te stellen (L.I.). De L.I. is dus een maat voor het aantal cellen dat in proliferatie is. De hoogste L.I. gevonden door Muggia was bij het K.L.C. en bedroeg 24%. De groeisnelheid van de tumor kan onder bepaalde omstandigheden veranderen. In normale weefsels bestaat er een evenwicht tussen weefselaanmaak en weefselverval. Tumorgroei wordt gekarakteriseerd door een positieve balans:

er worden meer cellen gevormd dan er ten gronde gaan. Factoren die de groeisnelheid kunnen beïnvloeden zijn onder andere, de mate waarin de tumor gevasculariseerd wordt vanuit de omgeving (Veeze 1968), en celverlies zoals bijvoorbeeld door necrose. Op grond van deze argumenten kan gesteld worden dat een exponentiele constante groeisnelheid voor tumoren lang niet altijd opgaat (Veeze 1968, Chahinian 1976).

2.1.4.2. Metastasering

Het K.L.C. kenmerkt zich door metastasering in een vroeg stadium zowel haematogeen als lymphogeen. (Kato 1969, Eagan 1974, Veeze 1978). In die gevallen waarbij scintigrafisch onderzoek niet afwijkend is wordt toch veelal aangenomen dat zich micrometastasen op afstand hebben gevormd (Matthews 1973). Bij microscopisch onderzoek van het beenmerg en mediastinoscopie kan toch in vele gevallen tumorweefsel aangetroffen worden.

Eagan (1973) vond bij microscopisch onderzoek van beenmerg-uitstrijkjes metastasen van het K.L.C. in een percentage van 47. Het betrof hier de gebruikelijke stagering van elke patient na het stellen van de diagnose K.L.C. Dit percentage wordt bevestigd door verschillende andere auteurs (Hansen 1971, 1972, Alexan-

der 1977, Hirsch 1977). Hirsch (1977) stelde vast dat bij microscopisch onderzoek van de uitstrijkjes van het beenmerg in een hoger percentage metastatisch tumorweefsel werd gevonden dan bij histologisch onderzoek van een bipt. (38% tegenover 8%).

De mediastinoscopie is in ongeveer 75% van alle gevallen positief. (Goldberg 1974, Alexander 1977).

Bij het K.L.C. worden vroege metastasen in de lever in een hoge frequentie gevonden, weliswaar afhankelijk van de onderzoeksmethode. Het scintigrafisch onderzoek van de lever blijkt aan gevuld met laparoscopie een hoger rendement te geven (Sauer 1973, Dombernowski 1978). Margolis (1974) vond levermetastasen in een percentage van 42. Kato (1969) stelde levermetastasen vast op het moment van diagnose van het K.L.C. bij 15 van de 54 patienten (28%). Muggia (1972) en Hansen (1974) vonden bij 50% van de patienten met een K.L.C. levermetastasen.

Ook in het skelet en cerebrum worden frequent vroege metastasen gevonden (Kato 1969, Eagan 1974, Hansen 1974, Newman 1974). Over de interpretatie van het scintigrafisch onderzoek wordt verwezen naar de artikelen van Charkes (1966, 1970) en Ramsdell (1977).

In het laatste stadium van de ziekte is de frequentie van metastasering door Takita (1973) vastgelegd. Hij obduceerde 77 patienten met een K.L.C. Hij stelde lymphkliermetastasering vast in 95% van de gevallen, levermetastasering in 69%, botmetastasering in 54% en hersenmetastasering in 28% van de gevallen. Wieberdink leverde in 1950 al gegevens over de metastasering van longkanker uit obductiemateriaal. De histologische indeling bevatte destijds als vergelijkbare groep het oatcell carcinoma van de long.

Ook in zijn materiaal gaf deze tumor aanleiding tot zeer frequente metastasering zowel lymphogeen als haematogeen.

2.1.4.3. Hormonale activiteit

Door een aantal auteurs wordt vermeld dat het K.L.C. soms hormonen en andere polypeptides produceert. (Kato 1969,

Hattori 1972, Eagan 1973, 1974, Rees 1974, Bonikos 1977). De incidentie van het optreden van deze productie is niet bekend, en sterk afhankelijk van de mate waarin dit wordt onderzocht. Rees (1974) vermeldde een percentage van ongeveer 10% van klinisch herkenbare ziektebeelden die waarschijnlijk berusten op hormoonproductie door longcarcinomen. Hij vond in de literatuur een percentage van 2,8 voor het voorkomen van syndroom van Cushing bij het K.L.C. en een percentage van 8 voor het voorkomen van inappropriate-ADH-secretion.

Eagan vond in zijn serie een percentage van 21 voor wat betreft het voorkomen van ectopische hormoonproductie bij het K.L.C. en Kato in de zijne een percentage van slechts 2,8. Hormonen waarvan meerdere malen is vastgesteld dat ze door het K.L.C. geproduceerd kunnen worden zijn: ACTH, ADH, calcitonine, groeihormoon, Insuline en Glucagon.

Als paraneoplastische syndroom bij het K.L.C. zijn onder andere beschreven: het Cushing-syndroom (Kato 1969), Eagan (1977), Richardson (1978) en Inappropriate-ADH-secretion (Bartter 1967). In de serie van Abeloff (1976) die uit 43 patienten bestond werd bij 1 patient een encephalopathie gevonden die beschouwd werd als een paraneoplastische manifestatie van het K.L.C. Andere paraneoplastische syndromen met name op neurologisch gebied zijn eveneens in relatie met het K.L.C. gesignaleerd. (Cohen 1977).

2.2. THERAPIE-MOGELIJKHEDEN VOOR HET K.L.C.

2.2.1. *Operatieve therapie*

Operatieve therapie is in het verleden veelvuldig toegepast bij het K.L.C. Deze behandelingswijze is echter een punt van discussie geworden, toen het K.L.C. een veel slechtere prognose bleek te hebben na operatie dan andere types longcarcinoom. Watson (1961) was een van de eerste die dit signaleerde. De discussie over het al dan niet opereren van het K.L.C. is momenteel nog actueel. In de recente literatuur zijn nog steeds voorstanders en tegenstanders van de operatieve therapie te vinden.

2.2.1.1. Voorstanders van operatieve therapie

De belangrijkste meningen ten gunste van operatieve therapie bij het K.L.C. luiden als volgt:

Lennox (1968) beoordeelde in een retrospectief onderzoek de resultaten van operatie bij patienten met een K.L.C. van de laatste 15 jaar. Uit zijn serie van 275 was 58% van de patienten geopereerd. Indien met een lobectomie kon worden volstaan, dit gebeurde bij 34 patienten, bereikte hij een 2 jaars overleving bij 11 patienten (32%). Uit zijn gegevens blijkt dat hij zelfs opereerde indien de pleura-parietalis, de ribben, of het mediastinum aangedaan waren door tumorweefsel. Dit betrof 46 patienten. Het aantal patienten van deze groep dat 2 jaar overleefde was 7 (15,1%). In zijn conclusie stelt hij dat het indicatiegebied voor operatieve therapie in het algemeen minder ruim gesteld moet worden dan hierboven omschreven is. Perifere tumoren, waarbij met een lobectomie volstaan kan worden geven de beste prognose. In zijn serie hebben 6 patienten een overleving langer dan 10 jaar.

Higgins (1975) beschreef in zijn artikel een patientenserie waarbij operatieve therapie werd verricht op een solitaire, scherp omschreven perifere haard in de long, met een diameter kleiner dan 6 cm. De histologie van de tumor diende vast te staan als patient in de serie kwam. Er waren in deze groep 15 patienten met een K.L.C. Selectiecriteria voor operabiliteit zijn door Higgins en zijn medewerkers niet genoemd in dit artikel. De resultaten waren als volgt:

11 patienten werden curatief geopereerd, bij 4 betrof het een palliatieve operatie.

Bij de curatief geopereerde patienten werd een 1 jaars overleving bereikt door 7 patienten (64%) en een 5 jaars overleving door 4 patienten (36%). Andere vormen van therapie werden niet toegepast bij deze patienten. Een zeer merkwaardige bevinding van Higgins was, dat de prognoses na operatie voor de verschillende histologische types longcarcinomen elkaar nauwelijks of niet ontlieden. Bij het plaveiselcelcarcinoom was de 5 jaars overleving 40,3%, het betrof hier 27 van de 63 oorspronkelijke patienten. Het adenocarcinoom gaf een 5 jaars overleving van

27 patienten van de oorspronkelijke 69 (39,1%) en het groot-cellig anaplastisch longcarcinoom gaf een 5 jaars overleving te zien bij 42 van de 115 patienten (36,5%).

Campobasso (1974) behaalde eveneens opvallende overlevingsresultaten na operatieve therapie bij het K.L.C. Hij selecteerde op de volgende criteria: de tumor moest perifeer zijn gelocaliseerd en een diameter hebben van minder dan 4 cm. Lymphklieren in het hilusgebied van de betreffende long moesten vrij zijn van tumorweefsel. Over verdere stageringscriteria met name betreffende metastasering op afstand wordt in dit artikel niets vermeld. In zijn serie van 68 patienten waren er slechts 6 die aan deze voorwaarden voldeden. De 5 jaars overleving voor alle 68 patienten bedroeg 8,3%. Dit betreft eveneens 6 patienten. Samenstelling van deze 6 patienten is als volgt: Van deze groep van 6 patienten die aan de criteria voor operatie voldeden, kwamen er 4 in de groep van 5 jaars overlevers voor. In zijn conclusie stelt Campobasso dat genezing mogelijk is door middel van operatie, echter alleen op bovengenoemde criteria.

2.2.1.2. Tegenstanders van operatieve therapie.

Een van de eerste tegenstanders van de operatieve therapie bij het K.L.C. was Watson (1961). Hij behandelde 386 patienten met een K.L.C. door middel van operatieve resectie. Zijn resultaten wat betreft overleving beoordeelde hij als slecht. Na 2 jaar leefden nog slechts 4 patienten. In vergelijking met andere types longcarcinomen waren deze resultaten zodanig slecht dat hij operatieve therapie voor het K.L.C. afwees als zinvolle behandeling.

Martini (1972) vond in een retrospectief onderzoek betreffende geopereerde patienten met een longcarcinoom in de periode van 1964 tot 1968 121 patienten met een K.L.C. Van deze konden 9 patienten worden geopereerd, dit is 8% van het totaal. De 3 jaars overleving was nihil. Speciale selectiecriteria voor het K.L.C. betreffende de operatie worden in dit artikel niet genoemd.

Kato (1969) vond in zijn serie van 138 patienten in totaal 37 patienten terug, bij wie hij tot een resectie kwam, dit is 27% van het totaal. Het betrof hier allen patienten met een K.L.C. Een pneumectomie werd uitgevoerd bij 32 patienten en een lobectomie bij 5 patienten. In totaal bereikten 2 patienten een 5 jaars overleving. Opmerkelijk was dat de 2 patienten die de 5 jaar overleefden tevoren geen klachten hadden. Er was bij één van beiden tumorweefsel, gelocaliseerd tot in de bronchus van de betreffende longkwab, een tweede patient had een coin-lesion van slechts 1 cm diameter. Bij deze laatste tumor bestond ingroei in bloedvaten bij microscopisch onderzoek. Op grond van deze bevindingen wees Kato operatieve therapie af. De enige uitzondering die hij in zijn conclusie aanhield gold voor die gevallen waar sprake was van een scherp omschreven perifere afwijking in de long.

Bates (1975) opereerde 97 patienten met een K.L.C. Na 2 jaar leefden nog 9 patienten, dit is 9%. De gemiddelde overleving van de patienten (88) die dus binnen die 2 jaar overleden, bedroeg $6\frac{1}{2}$ maand.

Kern (1968) beschreef in zijn onderzoek 98 patienten met een longcarcinoom, die langer dan 5 jaar bleven leven. De totale serie van Kern bestond uit 358 patienten die geopereerd werden, 21 patienten hadden een K.L.C. (6%). Bij de 5 jaars overlevers was geen enkele patient met een K.L.C. Kern concludeerde dan ook dat de overleving bij de patienten voornamelijk afhankelijk was van het celtype, en voor het K.L.C. het slechtste was.

Mountain (1978) beschreef in zijn serie 141 geopereerde patienten met een K.L.C. De gemiddelde overleving van deze groep was 5 maanden. De langst overlevende patient leefde 39 maanden. Met deze resultaten vergeleek hij 146 patienten eveneens met gelocaliseerde processen die hij niet opereerde. De gemiddelde overleving van deze groep was eveneens 5 maanden, de langst overlevende patient leefde 66 maanden. Hij beschreef niet welke therapie hij bij de laatste groep toepaste. De onderverdeling van de 41 patienten van Mountain, ingedeeld volgens de T.N.M. classificatie luidde als volgt:

	(N)	Gem. overleving	langste overlever
Groep I	(15)		
TI NO MO		8 m.	39 m.
TI NI MO			
T2 NO MO			
Groep II	(5)		
T2 NI MO		2 m.	15 m.
Groep III	(21)		
alle T 3		5 m.	39 m.
alle N 2			

(m = maanden)

Op grond van bovengenoemde bevindingen meent Mountain dat de gegevens die na de T.N.M. classificatie voor het K.L.C. verkregen worden geen duidelijk inzicht opleveren tussen het stadium van de ziekte en de overleving van de patient. Hij stelt dat bovengenoemde bevindingen het K.L.C. kenmerken als: "a distinct disease entity, with reference to non-small cell carcinoma, as a non-surgical disease, and as a disease demanding systemic treatment".

2.2.1.3. Conclusie

De voorstanders van operatieve therapie menen, dat er een indicatie bestaat, zij het op grond van strikte selectiecriteria. De patienten die op grond van deze selectiecriteria geopereerd kunnen worden hebben volgens de betreffende onderzoekers een kans op een 5 jaars overleving van 8,3% tot 36% in de verschillende publicaties. Wel dient opgemerkt te worden dat bij de gunstige resultaten zeer kleine series behoren. Daarnaast dient gesteld te worden, dat veelal gegevens ontbreken betreffende eerdere thoraxfoto's, vaak weinig bekend is over de staging, en in het geheel niets over de immuunstatus van de patienten.

Tegenstanders van operatieve therapie wijzen vooral op de slechte overlevingsresultaten. Het betreft ook hier series patiënten die meestal retrospectief bekeken zijn en waarbij de gegevens over de selectiecriteria ontbreken. Voor een deel kan het verschil in de resultaten op basis hiervan verklaard worden. Ook wisselt de grootte van de series vrij sterk. Aangezien soms evenmin duidelijk is van hoeveel patiënten in een bepaalde serie oorspronkelijk is uitgegaan, is een goede vergelijking tussen verschillende groepen niet mogelijk. Het percentage van de 5 jaars overlevers is daarom soms niet te bepalen. Toch ligt er feitelijk slechts een gering verschil in de resultaten van de vóór en tegenstanders. Men kan op grond van bovengenoemde overwegingen concluderen dat operatieve therapie bij patiënten met een K.L.C. misschien zinvol is onder de volgende voorwaarden:

de patient dient klachtenvrij te zijn en er moet een scherp omschreven kleine, perifere tumor aanwezig zijn, terwijl centraal geen afwijkingen bestaan op de thoraxfoto. Bij de stagering dienen dan geen aanwijzingen te bestaan voor tumorlocalisaties buiten het operatiegebied. In die gevallen is operatieve therapie misschien succesvol. In alle andere gevallen dient afgezien te worden van operatieve therapie bij het K.L.C.

2.2.2. Chemotherapie voor het K.L.C.

2.2.2.1. Gevoeligheid van het K.L.C. voor chemotherapie

De gevoeligheid van het K.L.C. voor chemotherapie is in vele publicaties aangetoond. Met name ligt de response van het K.L.C. voor de chemotherapie hoger dan die voor andere longcarcinomen. (Eagan 1974, Muggia 1974, Selawry 1974, Focan 1975, Kühböck 1975, Alberto 1976, Hansen 1976, Straus 1976, Chahinian 1977, Rijssel 1977, Samson 1977).

2.2.2.2. Mono-chemotherapie

Vele cytostatica zijn toegepast bij behandeling van het K.L.C. Een samenvattend overzicht hiervan is vastgelegd in tabel 2.2. en tabel 2.3. Hierin zijn alleen die cytostatica vermeld waarvan

de werking ten opzichte van het K.L.C. is aangetoond. Niet alle cytostatica blijken werkzaam te zijn ten opzichte van het K.L.C. (Selawry 1974, Wassermann 1975).

TABLE 2.2 Active cytostatics for K.L.C.

TABEL 2.2 Werkzame cytostatica bij het K.L.C.

Classification	Name (abbreviation)	W	S	L
Alkylating drugs	Cyclofosfamide (CF)	+	+	+
	Chloormethine	+	+	+
	BCNU	+	+	+
	CCNU	+	+	+
Antimetabolites	Methotrexaat (MTX)	+	+	+
Mitosis-inhibitors	Vincristine (VCR)	O	±	+
	Vinblastine (VBL)	O	±	+
	VP 16-213	O	±	+
Antibiotic cytostatics	Adriamycine (ADR)	+	+	+
Others	Hexamethylmelamine (HXM)	+	+	+
	Procarbazine (PCB)	+	+	+

Classification of drugs, as used in Cancer 5 (1977, Becker)

W - Wassermann (1975)

S - Selawry (1973)

L - Other authors (Table 2.3)

+ = Effective

± = Doubt about effectiveness

- = Ineffective

O = No information

CCNU = 1-(2-chloorethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourem

BCNU = 1,3-bis-(2-chloorethyl)-1-nitrosourem

Uit de overzichten van bovengenoemde auteurs blijkt dat van de alkylerende stoffen met name cyclofosfamide (CF) en de nitrosourea's goed werkzaam zijn ten opzichte van het K.L.C. Van de groep van de antimetabolieten is het methotrexaat (MTX) in de praktijk werkzaam gebleken. In theorie mag worden aange-

nomen dat ook andere antimetabolieten wel werkzaam zullen zijn. Publicaties hierover ontbreken veelal.

Van de mitose-remmers is zowel het vincristine (VCR) als vinblastine (VBL) effectief gebleken. Daarnaast is het VP 16-213 bijzonder effectief gebleken in de behandeling van het K.L.C. Bij de antibiotische cytostatica is alleen van het adriamycine (ADR) bekend dat het goed werkzaam is ten opzichte van het K.L.C. Het bleomycine (BL) is minder goed werkzaam.

Van de restgroep dient vermeld te worden dat het hexamethylmelamine (HXM) gebleken is uitstekend werkzaam te zijn ten opzichte van het K.L.C. Dit laatste middel is echter nog weinig toegepast.

TABLE 2.3 Single agent chemotherapy for K.L.C. (from seminars in Oncology 1978 Livingston)

TABEL 2.3 Monochemotherapie bij het K.L.C.

Drug (abbreviation)	Number		Author
	of patients	of response (CR + PR)	
Cyclofosfamide (CF)	189	52	Broder 1977
Vincristine (VCR)	43	18	Broder 1977
Procarbazine (PCB)	9	7	Samuels 1969
CCNU	76	11	Broder 1977
Methotrexaat (MTX)	73	22	Broder 1977
VP 16-213	167	75	Broder 1977 and Tucker 1978 and Hansen 1977
Adriamycine (ADR)	36	11	Broder 1977
Hexamethylmelamine (HXM)	69	21	

Op het werkingsmechanisme van de verschillende groepen van cytostatica op de tumorcel wordt in dit verband niet ingegaan, hiervoor wordt verwezen naar de artikelen van Ludlum (1977), Chabner (1977), Creasy (1977) en Goldberg (1977).

In de verschillende publicaties geven de resultaten van de behandeling met een bepaald cytostaticum soms uiteenlopende resultaten te zien, met name wisselende response percentages. Ver-

ondersteld kan worden dat dit gelegen is aan voornamelijk verschillen in patientenmateriaal, doseringen, en de mate van uitgebreidheid van de tumor bij de verschillende patientengroepen. In verband met de vraag of vergelijkende onderzoeken waarbij gebruik gemaakt wordt van een placebo naast een cytostatische therapie verantwoord is, wordt verwezen naar Green (1969). Deze heeft een onderzoek gedaan naar de werking van cyclofosfamide (CF) en chloormethine ten opzichte van een placebo bij verschillende soorten longcarcinomen. De schrijver vergeleek het effect van CF met dat van een placebo bij respectievelijk 426 en 616 patienten. Ook vergeleek hij het effect van chloormethine ten opzichte van een placebogroep bij respectievelijk 292 en 946 patienten. Uit zijn resultaten blijkt dat cytostatische monotherapie zowel met CF als chloormethine effectiever is dan wanneer een placebo wordt toegepast, ook bij patienten met een K.L.C. Met name na behandeling met CF lijkt de overleving bij het K.L.C. significant langer te zijn dan wanneer een placebo wordt gebruikt (gemiddelde overleving 5 maanden, respectievelijk 2 maanden). Mede op grond van deze publicaties lijkt het niet verantwoord meer vergelijkende onderzoeken te verrichten bij het K.L.C. met gebruikmaking van een placebo. Eagan (1976) behandelde 35 patienten met een K.L.C. in een vergelijkend onderzoek met 3 verschillende regimes chemotherapie. De gegevens hierover zijn vastgelegd in tabel 2.4. Uit de resultaten van dit onderzoek zijn slechts zeer geringe verschillen in overleving te zien, er is mogelijk een gering voordeel te zien voor de combinatie van VCR, BL en ADR. De response-rate was daarentegen veel minder. Een belangrijke conclusie aan de hand van deze resultaten is dat het VP 16-213 als monotherapie ongeveer dezelfde resultaten oplevert wat betreft response en overleving als de twee andere gecombineerde chemotherapieregimes. Opgemerkt dient te worden dat 16 patienten die een recidief van hun tumoractiviteit ontwikkelden werden overgeschakeld op één van de andere regimes chemotherapie. Er waren 10 patienten (62%) die opnieuw een response vertonen. Door deze procedure is de gemiddelde overleving niet zuiver gerelateerd aan een bepaald cytostatisch regime. Echter de mate van response is eveneens een belangrijke para-

TABLE 2.4 Comparison of 3 regimens of chemotherapy for the treatment of SLC by Eagan (1976)

TABEL 2.4 Vergelijking van 3 regimes chemotherapie door Eagan (1976) bij de behandeling van het K.L.C.

Chemotherapy	N	M/F	Mean age	Primary response rate (CR + PR)	%	Mean survival (days)
VP 16-213	13	6/7	60	7	54	229
CF-VCR-MTX	9	8/1	59	5	55	207
VCR-BL-ADR	13	6/7	56	5	38	249
Whole group	35					215

M/F = Male/Female

BL = Bleomycine

N.B. Radiation therapy was used to treat central nervous system metastases, and to treat the pulmonary lesion.

meter en deze is wel bepaald ten opzichte van de verschillende regimes. Verder dient opgemerkt te worden dat de aantallen patiënten klein zijn waardoor beoordeling van de verschillende regimes niet goed mogelijk is.

2.2.2.3. *Combinatie chemotherapie*

Uit de literatuurgegevens blijkt dat de combinatie chemotherapie de voorkeur verdient boven monotherapie (Selawry 1973, Bunn 1977, Broder 1977, Weisz 1978). Dit oordeel wordt gebaseerd op de hogere response percentages bij combinatie chemotherapie ten opzichte van de monotherapie, en op de langere overlevingstijden. Ook uit eerdere ervaringen bij andere sneldelende tumoren als de ziekte van Hodgkin en het mamma-carcinoom blijkt de combinatietherapie effectiever te zijn dan therapie met 1 cytostaticum. Hoe de keuze van de verschillende cytostatica in de combinatie tot stand is gekomen is echter niet altijd even duidelijk.

2.2.2.4. *Aantal cytostatica in de combinatie*

Er is vergelijkend onderzoek gedaan naar de werking van cytostatische regimes met een verschillend aantal cytostatica.

Edmondson (1976) vergeleek de resultaten bij patienten met een K.L.C. na behandeling met CF respectievelijk CF en CCNU. In dit onderzoek werden 118 patienten behandeld met CF alleen en 110 patienten met de combinatie. De resultaten van de combinatie bleken superieur te zijn aan die van de monotherapie. Ze toonden bij 13 patienten een complete response (CR) en bij 33 patienten een partiële response (PR) met de combinatie therapie, tegenover 4 CR patienten en 21 PR patienten met de monotherapie. De gemiddelde overleving bedroeg voor de combinatietherapie-patienten 19,7 weken, en voor de monotherapie-patienten 17,1 weken.

Hansen (1976) behandelde patienten met een K.L.C. met combinatie chemotherapie, waarbij enkele combinaties met 2 cytostatica en met 3 cytostatica werden uitgetest. Het grootste aantal responders was te vinden met de combinatie CF, MTX, CCNU, en bedroeg 18 patienten van de 33 (56%). Bij combinaties met 2 cytostatica was de beste response te vinden na behandeling met CF en MTX, van de 29 patienten vertoonden er 11 een response (38%).

Uit deze gegevens kan worden opgemaakt dat combinatietherapie met 3 cytostatica een betere response oplevert dan met 2 cytostatica.

In een recent onderzoek bekeek Hansen (1978) de resultaten na behandeling met 3 en 4 cytostatica in de combinatietherapie. Er werden 105 patienten willekeurig verdeeld over beide therapievormen. De combinatie CCNU-CF-MTX gaf een response-rate van 75% te zien die gemiddeld 112 dagen duurde. De gemiddelde overleving van deze groep bedroeg 176 dagen. De combinatie met 4 cytostatica, bovengenoemde met VCR erbij, gaf een response-rate van 78% te zien die gemiddeld 186 dagen duurde. De gemiddelde overleving bedroeg 230 dagen. Deze resultaten geven aan dat de combinatie met deze 4 cytostatica effectiever is voor wat betreft de response en overleving dan de combinatie van 3. Bunn (1977) geeft in zijn artikel een samenvatting van de resul-

taten van een aantal publicaties voor wat betreft de behandeling van het K.L.C. met 2, 3 en 4 cytostatica in de combinatietherapie. De samenstellende cytostatica bij deze combinaties zijn niet vermeld. De resultaten zijn samengevat in tabel 2.5.

TABLE 2.5 Synoptic table of literature (Bunn, 1977) concerning 2-, 3- and 4-drug in the treatment of SLC
TABEL 2.5 Samenvatting van Bunn (1977) van literatuurgegevens over 2-, 3- en 4-cytostatica bij de therapie voor het K.L.C.

Number of drugs	Number of patients	Percentage of CR + PR	Percentage of CR only	Mean survival (weeks)
2	187	44	19	24
3	210	70	21	34
4	242	77	25	34.6
Totals	639	60	23	30.7

De gegevens suggereren, dat de responsepercentages toenemen bij gebruik van meer cytostatica. Met name is de complete response na behandeling met 4 cytostatica hoger. Ook deze auteur houdt hierbij geen rekening met de verschillen in patientengroepen, de mate van metastasering, de doseringen en de toedieningswijze van de verschillende cytostatica.

De meeste recente publicaties over combinatie chemotherapie bij het K.L.C. zijn ondergebracht in tabel 2.6. In deze tabel zijn de publicaties ingedeeld naar het aantal cytostatica dat wordt toegepast bij de behandeling van het K.L.C.

Cohen (1978) behandelde met 6 cytostatica, aanvankelijk alleen met CF, MTX, CCNU, en na de 42ste dag met ADR, VCR en PCB. Hij bereikte vooral bij patienten met locale afwijkingen een uitstekende response en overleving.

Ook Mannes (1978) bereikt met 5 cytostatica, in de combinatie-therapie goede resultaten wat betreft response-percentages en overleving.

Bij de studies waar gebruik wordt gemaakt van 4 cytostatica bij de behandeling van het K.L.C. vallen vooral de goede resultaten van Einhorn (1976) op.

TABLE 2.6 Combination chemotherapy in small cell anaplastic carcinoma of the lung
TABEL 2.6 Combinatie-chemotherapie bij het kleincellig anaplastisch longcarcinoom

Composition of chemotherapy	Number of patients	L/M	Response rate (%)	CR (%)	Median survival (weeks)	Author
CF.MTX.CCNU.ADR.VCR.PCB.	61	L : 19 M : 42		74 42	69+ 43	Cohen 1978
CF.MTX.CCNU.ADR.VCR.	34		74	35	52	Mannes 1978
CF.VCR.PCB.MTX.	53	L : 26 M : 27	77 48			Alberto 1973
CF.VCR.ADR.BL.	29	L : 4 M : 25	100 72	100	35	Einhorn 1976
VCR.CCNU.CF.MTX.	50		78		27	Hansen 1978
CF.VCR.MTX.VP 16-213	11		55	0		Rijssel 1977
CF.VCR.MCCNU.BL.	24		37.5			Samson 1977
VCR.ADR.PCB.	17		59	24		Cohen 1977a
CF.MTX.CCNU. high dose	23		95	30	45	Cohen 1977b
standard dose	9		44	0	22	
CF.MTX.CCNU.	30		56		25	Hansen 1976
VCR.PCB.HDU.	13		15		8	
CCNU.CF.MTX.	48		75		16	Hansen 1978
CF.VCR.ADR.	45		64	40		Holoye 1977
CF.ADR.DTIC.	13		77			Löwenbraun 1975
CF.ADR. DTIC.	18		66	16	19	Saiontz 1977
CF.VCR.ADR.	38	L : 16 M : 22	75 59	44 32		Saugier 1978
CF.ADR.PCB.	24	L : 13 M : 11	38 27		19	
CF.VCR.MCCNU.	22		54	18	40	Taylor 1975
CF.CCNU.	106		43	12		Edmondson 1976
CF.MTX.	24		38			Hansen 1976
CF.MTX.	11		91	64	51	Straus 1976

L = (Intra)thoracic disease

M = Metastatic disease

MCCNU = Methyl CCNU

HDU = Hydroxy urea

De auteurs die met 3 cytostatica werken hebben nogal uiteenlopende resultaten. De beste zijn die van Cohen (1977) die een response-rate van 95% behaalt en een gemiddelde overleving van 10,5 maanden bereikt met de combinatie CF-MTX-CCNU. Er zijn slechts 2 publicaties opgenomen van de behandeling met 2 cytostatica. Straus (1976) bereikt de beste resultaten maar onderzocht slechts een klein aantal patiënten (tabel 2.6.).

Er zijn, gezien de verschillende variabele factoren op het gebied van patiënten-populaties, mate van metastasering, doseringen en toedieningswijzen, op de literatuur gegevens geen statistische bewerkingen uitgevoerd.

2.2.2.5. Gelijktijdig of na elkaar toedienen van cytostatica

Teneinde de vraag te beantwoorden of het gelijktijdig toedienen van cytostatica verschil in resultaten gaf met achtereenvolgend toedienen verrichtte Alberto (1976) het volgende onderzoek: in een patiëntenserie met inoperabele longcarcinomen werden beide vormen van therapie toegepast met de combinatie MTX, CF, PCB en VCR. Bij de patiënten met een K.L.C. waren de resultaten als volgt:

van de 25 patiënten die behandeld werden met gelijktijdig toedienen van de cytostatica bleken er 13 een response te vertonen (52%). Er werden 14 patiënten behandeld met cytostatica na elkaar toegediend, hier bleken 4 patiënten een response te vertonen (29%). Het blijkt dus dat in deze publicatie bij het K.L.C. evenals overigens bij andere types longcarcinomen de gelijktijdige toediening van cytostatica effectiever is voor het bereiken van een response dan het na elkaar toedienen.

2.2.2.6. Relatie tussen dosis en response

In een onderzoek naar de relatie tussen dosis en response heeft Cohen (1977) bij de behandeling van het K.L.C. met de combinatie CCNU, CF, MTX voor de betreffende medicamenten 2 doseringsschema's toegepast. Naast de standaarddoseringen behandelde hij ook patiënten met dubbele doseringen van bovengenoemde cytostatica. Deze behandeling had plaats gedu-

rende de eerste 6 weken van de therapie, daarna gingen alle patiënten door met de lagere dosering totdat progressie van de tumoractiviteit aantoonbaar werd. Bij 22 van de 23 patiënten die met de verhoogde dosis chemotherapie werden behandeld werd een response vastgesteld (96%), 7 patiënten (30%) vertoonden een complete response. De standaarddosering van de chemotherapie gaf als resultaat een response te zien bij 4 van de 9 behandelde patiënten (45%). Een complete response werd niet vastgesteld. De gemiddelde overleving was voor de eerste groep met de verhoogde dosering 10,5 maanden, voor de tweede groep 5,0 maanden. Naar de mening van Cohen was tijdens deze fase van de therapie als hogere doseringen cytostatica werden gebruikt wel opname noodzakelijk vanwege de kans op leuco- en thrombopenie. Isolerende maatregelen waren aanvankelijk voor een deel van de patiënten in acht genomen, de schrijver is later van mening dat dit niet noodzakelijk is.

Geconcludeerd kan worden dat de verhoogde dosis van de chemotherapie een veel betere response en overleving geeft. De standaarddosering moet dus als te laag worden gekwalificeerd.

2.2.2.7. Continue of stootsgewijze toediening

Terwijl vroeger vaak een continue lage dosis van verschillende cytostatica werd gegeven, is er de laatste tijd een voorkeur duidelijk geworden voor intermitterend toedienen van hoge doses cytostatica, bij voorkeur via intraveneuze weg. Het belangrijkste argument voor deze wijze van toediening is, dat het beenmerg minder zwaar wordt belast, en dat gedurende het interval herstel mogelijk is (Burchenal 1977). Natuurlijk geeft de intraveneuze toedieningsweg ook meer zekerheid over de mate van opneming dan de per-orale toedieningswijze.

2.2.2.8. Bijwerkingen

Toepassing van de chemotherapie kan aanleiding geven tot verschillende bijwerkingen.

In de eerste plaats bestaat er toxiciteit van cytostatica voor snel delende weefsels, die inherent is aan het werkingsmechanisme van deze middelen.

Daarnaast kan gesproken worden over specifieke toxiciteit van een cytostaticum voor een bepaald orgaan. Belangrijke voorbeelden hiervan zijn de toxische werking van ADR op het myocard van BL op het longweefsel, van VCR op het zenuwstelsel, en van CF op de slijmvliezen met name op het blaasslijmvlies. Bij de selectie van cytostatica dient de combinatie zodanig te worden gekozen dat er zo weinig mogelijk overlappende toxiciteit voor meerdere organen bestaat. In de praktijk blijkt het beenmerg vaak de beperkende factor te zijn bij de keuze van de cytostatica en de doseringen.

De subjectieve tolerantie van een patient is eveneens een belangrijke factor die de keuze en soms ook de dosering van cytostatica beïnvloedt. Ernstige bijwerkingen bij een patient zoals heftig braken, obstipatieklachten, of diarree kunnen aanleiding geven tot het wijzigen of staken van een succesvol regime van chemotherapie. Ook de factoren als uitgebreidheid en stadium van de ziekte, lichamelijke toestand en leeftijd kunnen een rol spelen bij de tolerantie van een patient voor een bepaald chemotherapie regime.

Bovengenoemde factoren zijn soms sterk wisselend per patient en zijn soms ook onvoorspelbaar.

2.2.2.9. Chemotherapie bij locoregionale processen en metastasen op afstand

Door de onderzoekers wordt in het algemeen geen onderscheid gemaakt voor wat betreft de chemotherapie tussen patienten met of zonder metastasen op afstand. Uit de resultaten van sommige auteurs blijkt dat patienten met locoregionale processen een betere response en een langere overleving vertonen dan patienten met metastasen op afstand (Alberto 1973, Einhorn 1976, Sörensen 1976, Cohen 1978). Hier tegenover staat de publicatie van Saugier (1978) die geen betere resultaten vindt bij patienten met locoregionale processen ten opzichte van die met metastasen op afstand. Deze publicatie is echter de enige met een dergelijk resultaat.

2.2.2.10. Conclusie

De gevoeligheid van het K.L.C. voor chemotherapie is in verschillende publicaties vastgelegd. Combinatie chemotherapie is effectiever dan monotherapie. De combinatie van 3 of meer cytostatica wordt geacht de meest effectieve vorm van therapie voor het K.L.C. te zijn voor wat betreft de chemotherapie. Dit betreft zowel de response als de duur van de overleving. Gelijktijdig toedienen van de cytostatica geeft een betere werking dan het na elkaar toedienen van deze middelen. In een enkele publicatie wordt aannemelijk gemaakt dat verhoogde doseringen in de eerste fase van de therapie een hogere response en betere overleving geeft dan standaarddoseringen. Intermitterende toediening van cytostatica verdient de voorkeur boven continue toediening.

De verschillende toxische effecten van cytostatica zijn soms een beperkende factor in de keuze van de combinatie, met name blijkt in de praktijk het beenmerg een beperkende factor te zijn in de hoogte van dosering. Gezien de uiteenlopende samenstelling van de combinaties en resultaten van de behandeling is het moeilijk een keuze te maken voor 1 superieur regime. Er wordt in het algemeen geen onderscheid gemaakt voor wat betreft de chemotherapie bij patienten met locoregionale processen of metastasen op afstand. Er zijn enkele regimes die goede therapeutische resultaten geven. De beste resultaten voor wat betreft response en overleving bereiken Cohen (1978) en Mannes (1978).

2.2.3. Radiotherapie

2.2.3.1. Inleiding

Het kleincellig anaplastisch longcarcinoom (K.L.C.) is zeer gevoelig gebleken voor radiotherapie (Miller 1969, Fox 1973, Lee 1974, Bunn 1977). De resultaten zijn bijzonder goed te noemen, zeker in vergelijking met bestralingsresultaten bij andere longcarcinomen als plaveiselcel-, adeno-, en grootcellig anaplastisch longcarcinoom. Niet zelden verdwijnt het tumorproces volledig in een bestraald gebied.

Radiotherapie als enige vorm van therapie voor het K.L.C. wordt echter in de huidige therapieschema's niet meer toegepast. Bunn (1977) stelde, dat radiotherapie als lokale therapievorm geschikt is, echter tekort schiet ze bij de behandeling van het K.L.C. dat vrijwel altijd een gedissemineerd proces is. In de combinatietherapie, met name chemotherapie, heeft de radiotherapie als lokale behandelingsvorm toepassing gevonden. Zie hiervoor ook paragraaf 2.2.5.

2.2.3.2. Locale radiotherapie

2.2.3.2.1. Locoregionale processen

Radiotherapie als enige vorm van therapie voor het K.L.C. is in het verleden wel toegepast.

Rissanen (1968) controleerde aan de hand van obductiegegevens van patienten met een K.L.C. de resultaten van radiotherapie. Bij 6 van de 17 patienten was alle tumorweefsel verdwenen bij histologische controle van het bestraalde gebied, dit is 35,3%. De radiotherapie varieerde bij deze patienten wat betreft de dosis van 4000 tot 7000 Rad, toegediend gedurende 5 tot 10 weken. In 5 andere gevallen, was macroscopisch geen tumorweefsel meer vast te stellen, maar bleek bij microscopisch onderzoek toch kleine gebieden met tumorweefsel aantoonbaar. Ten opzichte van andere soorten longcarcinomen waren deze getallen gunstig te noemen.

In een onderzoek van het British Medical Research Council (M.R.C.), betreffende vergelijking van operatieve- en radiotherapie bij patienten met een K.L.C. wordt na 10 jaar evaluatie, overleving alleen na radiotherapie vastgesteld bij 3 van de 73 patienten uit de serie.

De gemiddelde overleving na radiotherapie, was 300 dagen en bleek beter te zijn dan na chemotherapie alleen. (M.R.C. 1966, Miller 1969, Fox 1973).

Laing (1975) vond bijeenzelfde opzet van het onderzoek, eveneens een langere overleving bij patienten na radiotherapie. De behandeling vond plaats met super voltage bestraling. De gemiddelde overleving na radiotherapie bedroeg 218 dagen.

Laing merkte op, dat klachten betreffende pijn en kortademigheid beter op radiotherapie reageerden dan op chemotherapie. 37 Patienten werden door middel van radiotherapie behandeld, met een dosis van 3500 Rad in een over-all time van 4 weken. Er ontstond in 46% van de gevallen een tumorrecidief buiten de thorax. Over recidieven in bestraald tumorgebied wordt hier niets vermeld.

Alexander (1977) en Williams (1977) twijfelen evenwel aan het effect van radiotherapie bij het K.L.C. op langere termijn. Alexander vindt in zijn serie van 23 patienten, in 8 gevallen een recidief in de thorax, waarvan 5 patienten een recidief vertonen in het bestraalde gebied. Deze 5 patienten waren bestraald met 3000 tot 5000 Rad. (1000 Rad per week). De tijdstippen waarop deze recidieven optraden worden niet genoemd in zijn publicatie.

Williams (1977) merkt bij zijn 31 patienten, 8 recidieven in bestraald gebied op. Hij paste radiotherapie toe, na 3 maanden gecombineerde chemotherapie. Patienten werden bestraald met 3000 Rad, in 2 weken.

Beide auteurs betwijfelen het nut van radiotherapie bij het K.L.C. op langere termijn, met name het lokale effect.

Broder (1977) stelt in zijn overzichtsartikel, dat langdurige lokale controle in een bestraald gebied, slechts in 1/3 van alle gevallen vastgesteld is.

Op grond van bovengenoemde gegevens, kan gesteld worden, dat radiotherapie als enige vorm van therapie voor het K.L.C. momenteel afgewezen wordt, ondanks het feit dat de locale resultaten superieur zijn aan die, op andere soorten longcarcinoom. (Eagan 1973, Eisert 1976, Bunn 1977, Gilby 1977, Perez 1977).

2.2.3.2.2. Metastasen op afstand

Sommige lokalisaties van metastasen lenen zich goed voor radiotherapie. Deze worden hieronder besproken.

2.2.3.2.2.1. Hersenmetastasen

Bestraling van de hersenen bij aangetoonde metastasering

blijkt effectief te zijn. (Lee 1974, Choi 1976, Bunn 1978, Williams 1977). Vanwege het frequent voorkomen van de hersenmetastasen bij het K.L.C. zijn een aantal onderzoekers overgegaan op electieve bestraling van dit gebied.

Moore (1978) paste electieve hersenbestraling toe bij zijn patiënten naast chemotherapie. Hij diende toe: 3000 Rad gedurende 2 weken. Van de 152 patiënten met aangetoonde metastasen op afstand ontwikkelden nadien slechts 6 patiënten hersenmetastasen. Bij 88 patiënten met alleen loco-regionale processen, trad in 4 gevallen een tumorrecidief in de hersenen op.

Kent (1977) paste electieve hersenbestraling toe als onderdeel van de algehele behandeling bij patiënten met een K.L.C. Toegediend werden 3000 Rad in fracties van 200 Rad, 2x per dag. In zijn serie van 31, kwamen bij 3 patiënten hersenmetastasen voor.

Levitt (1978), paste electieve hersenbestraling toe naast chemotherapie; in het chemotherapieschema was onder andere CCNU en PCB ingepast. Hij diende 3000 Rad toe in 12 fracties, en vond in 3 van de 29 patiënten een recidief in cerebro. Deze 3 patiënten waren allen partiele responders op de chemotherapie.

Williams (1977) behandelde 31 patiënten met electieve hersenbestraling, naast chemotherapie waarin CCNU en PCB ondergebracht was. Hij diende 3000 Rad toe en vond in geen enkel geval in recidief van de tumoractiviteit in cerebro. In een eerdere studie van zijn hand waarbij de electieve hersenbestraling niet werd toegepast, ontstonden bij 6 van de 19 patiënten hersenmetastasen tijdens de behandeling. Op grond hiervan concludeert hij dat electieve hersenbestraling lokaal effectief is en metastasen ter plaatse voorkomt.

Ook Herman (1977) vindt bij responders op chemotherapie (12 van de 17 patiënten) die electieve hersenbestraling toegediend kregen, evenmin hersenmetastasen, tijdens het verdere beloop van de behandeling.

Lokich (1975) stelt, dat hersenbestraling, in een dosering van 2500 tot 4000 Rad, toegediend in 14 dagen in het alge-

meen effectief is. De overleving van deze patienten is dan eerder afhankelijk van het beloop van de tumorprocessen elders in het lichaam, dan van de recidief-kans in de hersenen.

Samengevat blijkt naar de mening van bovengenoemde auteurs, hersenbestraling, bij zowel bestaande afwijkingen in cerebro, als uit electieve overwegingen doeltreffend. De electieve hersenbestraling dient voorbehouden te worden aan responders op chemotherapie. (Lokich 1975, Bunn 1978).

2.2.3.2.2.2. Skeletmetastasen

Radiotherapie op skeletmetastasen, vindt meestal plaats ter bestrijding van pijnklachten, echter ook ter voorkoming van pathologische fracturen, of gevaar daarvoor. Doseringen van 1000 Rad in 1x toegepast, of 3000 Rad gedurende 2 weken toegepast, leveren een sterke afname van de pijnklachten op. 45% van de patienten is na zo'n behandeling vrij van pijnklachten, 47% kan het stellen zonder opiaten, aldus Seijdel (1978). Volgens Lee (1974) voldoet bij deze indicatie, ook een bestralingsdosis van 2000 Rad in 1 week, tot 3500 Rad in 3¹/₂ week.

2.2.3.2.2.3. Levermetastasen

In de publicaties over therapie bij het K.L.C. is vrijwel niets te vinden over behandeling van levermetastasen met radiotherapie. Enkele publicaties behandelen dit onderwerp, hierbij worden metastasen in de lever bestraald van verschillende soorten tumoren (Turek 1975 Sherman 1978). Choi (1976) behandelde 4 patienten met aangetoonde metastasen in de lever van een K.L.C. met radiotherapie over het gebied van de gehele bovenbuik, hij diende toe 1080 Rad gedurende 3 dagen, met fracties van 3 bestralingen per dag. Zijn enige ervaring was dat dit slecht verdragen werd. In het algemeen kan men stellen dat bestraling van lever en/of bovenbuik niet toegepast dient te worden in verband met de slechte tolerantie door de patient en het palliatieve

karakter van deze bestraling. De korte overleving van de patient is een factor van belang hierbij.

2.2.3.3. *Techniek*

2.2.3.3.1. *Inleiding*

Een aantal trials zijn gedaan ter beoordeling van verschillen in resultaten tussen split-course en single-course radiotherapie. Abramson (1970) vond een betere overleving na split-course bestraling dan na single-course behandeling. Deze mening wordt niet gedeeld door Levitt (1967) en Holsti (1973). Vergelijking van deze 2 technieken, levert volgens de auteurs geen verschil in overleving op. Ook Lee (1974) kwam tot een dergelijke konklusie. In zijn overzichts-artikel betreffende radiotherapie van het longcarcinoom, stelt hij vast, geen speciaal voordeel voor split-course techniek te hebben opgemerkt.

2.2.3.3.2. *Bestralingsgebied en dosering*

De doseringen van de radiotherapie verschillen in de publicaties hierover. Waarden van 3000 Rad gedurende 2 weken, tot 5500 Rad gedurende 5 weken op een bestralingsveld, worden in de literatuur teruggevonden.

Eagan (1973), stelt dat de dosering waarbij de tumor in zijn geheel tot verdwijnen gebracht kan worden voor het K.L.C. ligt tussen 4000 en 5000 Rad, toegediend in 4 tot 5 weken. Bloedorn (1975) beveelt aan, een dagdosis van 200 Rad tot een totaal van 3000 Rad, daarna een extra dosis op de primaire tumor van 1000 Rad, (Boosterdosis). Deze laatste dosis wordt gericht op een klein veld waarin de tumor ligt.

Nixon (1975) dient bij zijn patienten 2800 tot 3200 Rad toe op de thoraxafwijkingen. Hij doet dit in fracties van 120 Rad 3x daags. Hij vond bij 73% van de patienten, op deze wijze behandeld, een complete response.

Het blijkt volgens bovengenoemde gegevens, dat veelal lokale eliminatie van de tumor bereikt kan worden, met een dosering van 3000 tot 4000 Rad, toegepast in 4 tot 5 weken.

De veldgrootte bij de radiotherapie op de thoraxafwijkingen, heeft in de loop der tijd wisselingen ondergaan. Nadat aanvankelijk alleen de primaire tumor, plus de ipsilaterale hilus bestraald werd, is men later ertoe overgegaan ook het mediastinum en het gebied van de supra-claviculaire lymphklieren in het bestralingsgebied onder te brengen. (Abramson 1970, Nixon 1975, Bloedorn 1975, Holoye 1977).

Bloedorn (1975) beschrijft, dat het bestralingsveld een ruimte van ongeveer 2 cm. moet hebben rondom de zichtbare afwijkingen op de thoraxfoto. Het hele bestralingsveld voor het K.L.C. dient te beslaan het gebied van de primaire laesie, mediastinum, ipsilaterale hilus, en beide supraclaviculaire gebieden. Het bestralingsveld op het mediastinum dient tenminste een breedte te hebben van 10 cm, en van de bovenzijde van het sternum tot 8 cm onder het carina niveau te vallen. Bij atelectatische longafwijkingen, dient een veld van $\pm 10 \times 10$ cm vanaf de hilus in het atelectatische gebied te worden aangemerkt als bestralingsgebied.

Bestraling dient plaats te hebben door middel van Megavolt-radiotherapie. De bestraling van de thorax vindt plaats via parallelle opponerende velden.

2.2.3.4. Bijwerkingen van de radiotherapie

2.2.3.4.1. Functionerend beenmerg

Seijdel (1978), beschrijft in zijn overzichtsartikel over de radiotherapie bij het K.L.C., de bijwerkingen op de verschillende gebieden van het functionerende beenmerg, en hij haalt de gegevens van Rubin (1978) en Sykes (1964) hierbij aan. Hij vertelt, dat in het bestralingsgebied van een longcarcinoom met daarin het mediastinum en de supra-claviculaire lymphkliergebieden, een belangrijk deel van dit functionerende beenmerg meebestraald wordt. Ook de schedel vertegenwoordigt een vrij groot reservoir van functionerend beenmerg. De gemiddelde bestraling van thoraxafwijkingen, mediastinum, supra-claviculaire gebieden en schedel, betreft een gebied van 20 tot 25% van het functionerend beenmerg. De

schedel alleen bevat 5 tot 10% van het beenmerg, het bekken 15 tot 25%, de lumbale wervelkolom 15%. Als regel, stelt Seijdel, wordt een bestraling op het gebied met minder dan 25% van het functionerende beenmerg goed getolereerd, zij het, dat de dosis van de bestraling van belang is met betrekking tot de mate van herstel van het beenmerg ter plaatse.

2.2.3.4.2. Overige bestraalde gebieden

Het longweefsel vertoont vrij snel een reactie op de radiotherapie. Perez (1977) vermeldt al bij een dosis boven de 2500 Rad aantoonbare fibrotische longafwijkingen. Als de bestralingsdosis de 4000 Rad overschrijdt, dan treden na geruime tijd duidelijke tot ernstige fibrotische verschijnselen op in het longparenchym. Bij de meeste patienten geven deze verschijnselen geen aanleiding tot klachten. Alleen indien meer dan 50% van het longweefsel bestraald wordt, zouden er klachten van kortademigheid kunnen optreden. Het vaststellen van deze fibrotische longafwijkingen werd al door Hellman (1964) beschreven.

Volgens Bennet (1969) treedt in de mate van longfibrose een grote individuele variatie op. Het mechanisme volgens welke de longfibrose optreedt is onbekend. Bennet merkt op dat kortademigheidsklachten tengevolge van de bestralingsfibrose meestal goed reageren op toedienen van corticosteroiden.

Bloedorn (1975) verdeelt de bestralingseffecten op het longweefsel in 2 soorten:

de eerste soort treedt op in de derde tot zesde week van de radiotherapie en bestaat uit een acute reactie, die gepaard gaat met exsudatie en infiltratie ter plaatse. Ze kan aanleiding geven tot verdikking van de alveolaire septa. Klachten worden in dit stadium meestal door de patient niet aangegeven. In een enkel geval bestaan er hoestklachten, sputumproductie, terwijl op de thoraxfoto vlekkelijke afwijkingen zichtbaar worden. Een tweede bestralingseffect mag worden verwacht na 6 tot 12 maanden. Er treden dan fibrotische afwijkingen op in het longparenchym die geruime tijd progressief kunnen zijn.

De ernst van deze afwijkingen is afhankelijk van dosering en hoeveelheid bestraald weefsel.

Bestralingsreacties op het hart zijn eveneens beschreven. Keijser (1970) stelde vast aan de hand van die experimenten dat na een gefractioneerde bestraling van het hart en de aorta op een wijze, zoals in de radiotherapie gebruikelijk is bij een dosis van 2000 Rad en hoger typische stralenverandering ontstaan ter plaatse. Aangezien in de praktijk de tumordosis meestal ver boven de 2000 Rad ligt is het volgens hem van groot belang een bestralingsplan zo te construeren, dat deze organen buiten het hoge dosisgebied vallen. Als dit niet mogelijk is, dan is de ernst van de geregistreerde laesies meestal weer niet zodanig, dat een curatief opgezette behandeling vervangen zou moeten worden door een palliatieve, aldus Keijser. Wittes (1977) beschrijft in gevallen waar het hart in het bestralingsveld lag, in 2% verschijnselen van pericarditis (of vorming van pericard vocht). Toegediend werd 4250 Rad gedurende 4 tot 5 weken. Indien 5000 Rad, in 5 tot 6 weken op het hart werd toegediend, traden deze verschijnselen op in frequentie van 10% bij de patienten.

Ook Bloedorn (1975) beschrijft soms het optreden van pericarditis. Die kans is groot, met name indien op het hart meer dan 4500 Rad afgegeven wordt gedurende 4 tot 5 weken.

Ook vermeldt Bloedorn bestralingseffecten op het mediastinum. Meestal leidt dit tot oesophagitis en fibrose van het mediastinum. Deze mediastinale fibrose leidt in het algemeen niet tot klachten bij de patient. De oesophagitis geeft doorgaans, milde locale klachten van voorbijgaande aard. Permanente afwijkingen in het oesophagusgebied worden praktisch nooit vastgesteld.

Kent (1977) beschrijft voorbijgaande slikklachten bij de meeste van zijn patienten, indien meer dan 3000 Rad gedurende 3 weken op het gebied van de oesophagus aan bestraling wordt toegediend. Het myelum heeft een beperkte tolerantie wat betreft de bestralingsdosis. Bloedorn (1975) stelt dat voor kleine gebieden op het myelum als maximaal toelaatbare dosering geldt 5000 Rad in 5 weken. Grotere velden komen uit met 4000 tot 4500 Rad. Indien deze doseringen niet over-

schreden worden is de kans op het ontstaan van bestralingsmyelitis volgens Bloedorn praktisch afwezig.

Seijdel (1978) beveelt echter aan niet hoger te gaan dan een belasting van 3500 Rad van het myelum.

De stralingsreacties op de huid spelen volgens Seijdel in het algemeen geen grote rol. Vooral bij het gebruik van Megavolt bestraling zijn deze reacties gering, althans geringer dan bij het gebruik van Orthovolt bestraling. Problemen zijn bij de huidige bestralingstechniek hier nauwelijks te verwachten.

2.2.3.5. Radiotherapie, gecombineerd met andere vormen van therapie

Bij combinatie van radiotherapie met andere vormen van therapie spelen factoren als summatie van effecten ten aanzien van de thorax en gezonde weefsels een belangrijke rol. Ze worden besproken in paragraaf 2.2.5.

2.2.3.6. Samenvatting

Beschreven werden de verschillende mogelijkheden op radiotherapeutisch gebied voor de behandeling van het K.L.C. en zijn eventuele metastasen op afstand. Het K.L.C. is zeer gevoelig voor radiotherapie. De overleving na radiotherapie op langere termijn hangt echter meestal af van het beloop van het tumorproces buiten het bestralingsgebied. In de meeste gevallen kan een bestraald tumorgebied vrij van activiteit blijven, mits de patient een complete respons vertoont. Metastasen op afstand in het cerebrum of skelet zijn doorgaans goed te behandelen door middel van radiotherapie. Andere lokalisaties van het tumorproces, bijvoorbeeld in de lever lenen zich niet goed voor radiotherapie.

Wat de bestralingstechniek betreft lijkt er geen duidelijk voordeel te bestaan voor de split-course techniek ten opzichte van de single-course techniek. De radiotherapie wordt optimaal gedoseerd bij 3000 tot 4000 Rad, toegediend gedurende 4 tot 5 weken. Bijwerkingen op het functioneren van het beenmerg zijn acceptabel, indien niet meer dan 20 tot 25 % hiervan in het bestralingsgebied ligt. Bestralingseffecten op andere organen worden beschreven.

2.2.4. Immunotherapie

De laatste tijd zijn er publicaties verschenen over immunotherapie, meestal in combinatie met andere vormen van therapie bij het longcarcinoom.

Ook voor het K.L.C. zijn op dit gebied een aantal onderzoeken gepubliceerd. Dergelijke studies zijn meestal opgezet op basis van de vaststelling van een verminderde cellulaire immuunresponse bij de gastheer (Israel 1974, 1977, Oettgen 1977, Forbes 1978, Jansen 1978). Deze is bij gedissemineerde longcarcinomen sterker afgenomen dan bij locale processen (Forbes 1978). Het K.L.C. onderscheidt zich hier echter van andere soorten longcarcinoom door een verhoudingsgewijs minder sterk gestoorde cellulaire immuunresponse, ook als uitgebreide disseminatie is vastgesteld (Jansen 1978). In dit verband zijn de histologische onderzoeken van Joachim (1976) bij verschillende soorten longcarcinomen interessant. In tegenstelling tot bij het planocellulair longcarcinoom waar in het histologische beeld concentraties van mononucleaire immuuncompetente cellen gezien werden, ontbraken deze bij het K.L.C. vrijwel geheel. Aangezien deze cellen in relatie gebracht worden met een tegen de tumor gerichte immunologische reactie, zou op grond hiervan kunnen worden verondersteld dat deze ook "ten dele" ontbreekt bij het K.L.C.

De basis voor immunotherapie ligt in de veronderstelling dat carcinoomcellen tumor-geassocieerde antigenen aan hun oppervlak meedragen die door het immuunsysteem van de patient herkend kunnen worden en aanleiding geven tot productie van specifieke antilichamen (Oettgen 1977). De juiste aard van deze tumor-geassocieerde antigenen is niet in alle gevallen bekend.

Bij het K.L.C. bestaan argumenten voor de aanwezigheid hiervan. Bell (1976) beschrijft de vorming van antiserum uit plasma-membranen van de K.L.C.-cel, als deze ingespoten worden bij konijnen of apen. Dit antiserum reageert uitsluitend op tumorweefsel van het K.L.C. Analyse van dit antiserum levert tenminste 2 antigenen op. 1 Hiervan vertoont overeenkomst met normale endodermale cellen als colonmucosa, ductus hepaticus, eilandjes van Langerhans. Een tweede antigeen vertoont specificiteit voor de Schwannse-cel.

Bell concludeert, dat de tumor-geassocieerde antigenen van het K.L.C. op grond daarvan specificiteit vertonen voor zowel endodermale, als neuro-ectodermale weefsels. Tot deze laatste weefselsoort behoort het APUD-systeem, waartoe ook de Kulschitski-cel behoort. Deze cel wordt beschouwd als een van de cellen van waaruit het K.L.C. kan ontstaan (Bonikos 1977, Breeze 1977). Forbes (1978) veronderstelde op basis van de gegevens van Bell de aanwezigheid van gemeenschappelijke (tumor)-geassocieerde antigene determinanten aan het oppervlak van zowel de K.L.C.-cel als de Schwannse-cel. Hij ontwierp op grond van deze gegevens de hypothese dat neuropathieën bij het K.L.C. kunnen berusten op een immunologische response op de gemeenschappelijke antigene determinanten van beide cellen. De reactie op de Schwannse-cel geeft dan aanleiding tot de ontwikkeling van neuropathieën, die bij het K.L.C. dan ook frequenter voorkomen dan bij andere longtumoren, en aanleiding kunnen geven tot het klinisch beeld van de paraneoplastische syndromen.

Bij de therapie voor het K.L.C. wordt voornamelijk gebruik gemaakt van niet specifieke immunostimulatie, in de vorm van toediening van levende BCG-bacillen of Corynebacterium Parvum-extract (CP). CP wordt verondersteld een sterker immunostimulerend effect te sorteren dan BCG. Beide vormen van therapie worden in combinatie met andere therapievormen, zoals operatieve- en chemotherapie toegepast en worden elders in dit hoofdstuk kort besproken. Immunotherapie als enige vorm van therapie bij het K.L.C. is niet in aparte publicaties genoemd. De toediening kan plaats vinden als intradermale scarificatie (Edwards 1978, Jansen 1978), door middel van intra-pleurale inspuiting bij bijvoorbeeld longresectie (Mountain 1974, Mc Kneally 1976) of door middel van intra-lesionale inspuiting (Carmack-Holmes 1977).

De huidige stand van zaken overziende, is de observatieperiode betreffende de behandeling van patienten met immunostimulatie bij het K.L.C. te kort om een oordeel te kunnen uitspreken over de effecten hiervan. Duidelijke voordelen van de behandelingswijze zijn tot nu toe niet gebleken (Broder 1977, Sarna 1978), al moet worden gesteld dat intralesionale inspuiting van BCG alsmede

intra-pleurale toediening van BCG in een aantal gevallen overleving lijkt te verbeteren (Mountain 1974, Israel 1977). De behandeling van het K.L.C. met immunostimulatie staat daarom nog ter discussie.

2.2.5. Gecombineerde therapie

2.2.5.1. Inleiding

In de literatuur wordt veelal voor gecombineerde therapie gekozen bij de behandeling van het K.L.C. Hiermee wordt bedoeld een combinatietherapie met 2 of meer van genoemde elementen: operatieve therapie, chemotherapie, radiotherapie, of immunotherapie.

De meeste literatuur heeft betrekking op de combinatie van chemo- en radiotherapie. Daarnaast zijn gegevens bekend over de combinatietherapie van chemo- met immunotherapie, en radiotherapie, combinaties van operatieve therapie met resp. radiotherapie, chemotherapie en immunotherapie. Een aantal publicaties over deze onderwerpen worden hierna besproken.

2.2.5.2. Operatieve therapie en chemotherapie

De combinatie van operatieve- en chemotherapie is door een aantal auteurs toegepast, met het doel door middel van post-operatieve chemotherapie de overleving van de geopereerde patiënten te doen toenemen.

Higgins (1972) beschreef een behandeling post-operatief met CF. Alle types longcarcinoom werden op deze wijze behandeld. Exacte doseringen van CF worden niet genoemd. Hij vergeleek zijn patiënten met controlegroepen die post-operatief geen CF toegediend kregen. Zijn getallen geven aan dat na 2, 3, en 4 jaren het overlevingspercentage van patiënten met een K.L.C. hoger ligt voor de groep die wel behandeld is met CF dan voor de groep die dit niet toegediend kreeg.

In een studie van de British Medical Research Council betreffende het toedienen van chemotherapie post-operatief bij verschillende soorten longcarcinomen (1971) werden in totaal 726 patiënten behandeld. Er werd gebruik gemaakt van Busulfan 4

mgr per dag of CF 200 mgr per dag post-operatief. Een derde groep werd behandeld met een placebo. In bovengenoemde patiëntenserie kwamen 39 patienten voor met een K.L.C. Er werden 14 met Busulfan behandeld, na 2 jaar leefden hiervan nog 3 patienten (21%). 9 Patienten kregen CF post-operatief toegediend. De 2-jaars overleving is hier 0. Er waren 16 patienten met een K.L.C. die post-operatief een placebo toegediend kregen. Na 2 jaar leefden hiervan nog 2 patienten (12%).

Een conclusie kan op deze resultaten niet gesteld worden, aangezien de patientenaantallen zeer klein zijn en er bijna geen overlevers waren.

Slack (1970) behandelde patienten met een longcarcinoom post-operatief met chloormethine. Zijn patientenmateriaal werd in 2 groepen verdeeld, namelijk de groep met een "anaplastic" carcinoom en de groep met een plaveisel-celcarcinoom. De "anaplastic" groep bestond uit 144 patienten, de groep plaveisel-celcarcinoom uit 118 patienten. De resultaten waren als volgt: van de 144 "anaplastic" carcinoom-patienten leefden na 5 jaar nog 20 patienten (13,9%), een overleving na 2 jaar wordt in deze publicatie niet genoemd. Ook doseringen van het chloormethine worden door Slack niet genoemd. Slack meent uit de resultaten te kunnen afleiden dat het weinig zin heeft chloormethine post-operatief toe te dienen bij geopereerde longcarcinoom patienten. Speciaal voordeel hiervan bespeurde hij niet. Een resultaat van een 5 jaars overleving van 13,9% bij het K.L.C. zou een zeer fraai resultaat genoemd kunnen worden, waarschijnlijk is echter in de serie "anaplastic" carcinoom niet alleen het K.L.C. vertegenwoordigd maar ook andere soorten anaplastische longcarcinomen. Enig resultaat op het K.L.C. alleen is dan ook hieruit niet af te leiden.

Op grond van bovengenoemde publicaties kan geen adequaat oordeel gegeven worden over chemotherapie post-operatief bij het K.L.C. Er bestaan geen series over het K.L.C. alleen, in bovengenoemde series wordt aan het K.L.C. geen speciale aandacht besteed. Waarschijnlijk is de chemotherapie post-operatief niet zo werkzaam dat een behoorlijke 5 jaars overleving bereikt kan worden.

2.2.5.3. Operatieve therapie en radiotherapie

Onderstaande artikelen geven de resultaten aan van operatieve therapie gecombineerd met radiotherapie. Deze vorm van therapie kan worden ingedeeld in operatieve therapie met pre-operatief of post-operatief radiotherapie.

2.2.5.3.1. Pre-operatieve radiotherapie

Bromley (1955) is een van de eerste auteurs die deze volgorde van therapie beschrijft. Hij vermeldde behandeling van 11 patienten met een K.L.C., die bij het vooronderzoek in aanmerking kwamen voor operatie, en pre-operatief werden bestraald. De bestraling duurde ongeveer 6 weken en bedroeg gemiddeld 4700 Rad. 9 Van de 11 oorspronkelijke K.L.C. patienten konden daarna geopereerd worden, 2 patienten bleken dus inoperabel. Post-operatief overleden 4 patienten snel. De andere patienten zijn wel uit het ziekenhuis ontslagen maar uit de gegevens van Bromley kon niet worden opgemaakt hoelang ze daarna geleefd hebben. Een conclusie op grond van deze resultaten is voor het K.L.C. niet mogelijk. Bates (1974) beschrijft behandeling van 29 patienten met een K.L.C. met pre-operatieve radiotherapie. Alle patienten werden operabel geacht voor operatie en kregen pre-operatief radiotherapie op de thoracale afwijkingen plus mediastinum toegediend tot maximaal 1750 Rad (250 Rad per dag). Direct daarna werden ze geopereerd. Bij de thoracotomie bleken 5 patienten inoperabel. Bij de overige 24 patienten werd een pneumectomie verricht. 5 Patienten bereikten een 4 jaars overleving (24%). Het artikel boet wel aan waarde in, aangezien in de resectiepreparaten later bij 6 patienten een ander longcarcinoom werd vastgesteld dan het K.L.C. Van deze 6 patienten waren er 2 bij de 4 jaars overlevers.

Warram (1975) vermeldt in een publicatie de resultaten van pre-operatieve radiotherapie bij patienten met een longcarcinoom. Het betrof hier verschillende soorten longcarcinomen. Hij verdeelde zijn patientenmateriaal in 2 grote groepen:
a in eerste instantie wel operabele patienten; een deel van deze patienten werd onmiddellijk geopereerd een ander deel

kreeg pre-operatief radiotherapie toegediend en daarna operatie.

- b in eerste instantie niet operabele patienten; deze patienten kregen allen eerst radiotherapie toegediend, de patienten die daarna voor operatie in aanmerking kwamen werden voor een deel wel en voor een deel niet geopereerd.

In het patientenmateriaal waren 64 patienten met een K.L.C. 34 Patienten hiervan kwamen direct voor operatie in aanmerking. (Groep a).

Deze patienten werden niet voorbestraald. Tijdens thoracotomie bleken slechts 14 patienten operabel (41,2%).

30 Patienten kregen pre-operatief radiotherapie toegediend. (4000 Rad gedurende 4 weken). Uit de gegevens van Warram is niet op te maken of hij zich iets van indeling a of b heeft aangetrokken. Bij de thoracotomie daarna uitgevoerd bleken 11 van de 30 patienten in aanmerking te komen voor een resectie (36,7%). Van deze 11 patienten bereikten er 2 een 5 jaars overleving (7%). Van de andere groep van 14 geopereerde patienten die pre-operatief geen radiotherapie toegediend kregen bereikten er 3 een 5 jaars overleving (9%). In totaal konden dus 25 patienten met een K.L.C. geopereerd worden (39,1%) en de 5 jaars overleving was weggelegd voor 5 patienten, dit is 7,8% van het oorspronkelijke aantal van 64 patienten. Een 2 jaars overleving werd in deze publicatie niet genoemd.

Op grond van bovengenoemde bevindingen meent Warram geen bijzondere voordelen op te merken van pre-operatieve radiotherapie, en hij vindt ook de overlevingspercentages laag, dit geldt voor beide groepen van patienten. Toch moet opgemerkt worden dat de resultaten voor patienten met een K.L.C. niet slecht te noemen zijn, zeker in vergelijking met andere vormen van therapie.

Homan van der Heide (1974) behandelde 52 patienten met pre-operatieve radiotherapie, deze patienten kwamen aanvankelijk niet voor operatie in aanmerking. Toegediend werd 6000 Rad zowel op de primare tumor als op het mediastinum, daarna volgde operatie. Na 4 jaar leefde slechts nog 1 patient. Patienten met een K.L.C. worden hier niet speciaal genoemd.

De resultaten moeten dus zonder meer ongunstig worden genoemd in deze publicatie. De radiotherapie was hier niet van voordeel, of ze schadelijk was is evenmin te zeggen.

2.2.5.3.2. Operatieve therapie gevolgd door radiotherapie

Over deze vorm van gecombineerde therapie bij het K.L.C. zijn slechts enkele gegevens bekend.

Paterson (1962) onderzocht de prognose van patienten met een bewezen longcarcinoom na pneumectomie. Bij 103 patienten werd post-operatief radiotherapie toegediend binnen 8 weken na de operatie op de resterende hilus en het mediastinum (4500 Rad). Bij 99 patienten werd pneumectomie verricht zonder nabestraling. De auteur deelde de patienten histologisch in 2 groepen in, namelijk de "planocellulairen" en de "anaplastic". De overleving na 3 jaar voor de "anaplastic" groep werd gehaald door 6 patienten van de oorspronkelijke 24 (25%) indien niet bestraald werd, en 9 patienten van de oorspronkelijk 26 (34,6%) indien post-operatief bestraald werd. Bij de groep "planocellulairen" was de overleving met post-operatieve bestraling wat lager dan zonder post-operatieve bestraling. Deze resultaten geven aan een tendens tot een gunstiger prognose voor de groep van de "anaplastic" longcarcinomen, respectievelijk ongunstiger voor de plaveiselcelcarcinomen.

Homan van der Heide (1974) behandelde 21 patienten met niet-curatieve longresectie met bestraling post-operatief (6000 Rad). De bestraling werd toegediend op de resttumor en het mediastinum. De groep werd vergeleken met patienten die eveneens een niet-curatieve resectie onderging en geen na-bestraling toegediend kreeg (N = 26). De patienten zijn voor wat betreft het tumor-celtype niet vergeleken, stageeringsgegevens ontbreken eveneens. De resultaten waren slecht. Na toediening van postoperatieve radiotherapie leefde na 4 jaar slechts 1 patient, en zonder post-operatieve therapie leefden er nog 2 patienten. Voordeel van deze wijze van behandeling is op grond van deze gegevens dan ook niet op te merken.

2.2.5.3.3. Operatieve therapie en immunotherapie

Hoewel wel enige gegevens bekend zijn over het postoperatieve beloop geldt dit niet voor het K.L.C. Door de study-group for bronchogenic carcinoma (1975) is in een dubbel blind onderzoek behandeling met levamisole of een placebo beschreven bij 111 patiënten die een longresectie ondergingen tengevolge van een primair longcarcinoom.

Patiënten die post-operatief met levamisole werden behandeld vertoonden minder recidieven op afstand van de tumor dan de patiënten die met een placebo werden behandeld. Over het K.L.C. zijn geen aparte gegevens genoemd. De frequentie van voorkomen is dus niet bekend. Hoewel men op grond van deze resultaten enig effect van levamisole post-operatief kan vermoeden, is voor het K.L.C. geen speciale conclusie te maken voor wat betreft de werking van dit middel.

2.2.5.4. Chemo- en radiotherapie

Over deze vorm van gecombineerde therapie bij het K.L.C. zijn de meeste publicaties verschenen met name de laatste jaren. Vrijwel altijd is een therapieschema opgezet, bestaande uit een combinatie van verschillende cytostatica waarbij de radiotherapie of aan het begin of na enkele kuren cytostatica wordt toegevend. Over de combinatie chemotherapie is in paragraaf 2.2.2. reeds uitvoerig gesproken. Bij bovengenoemde combinatie-therapie komen de volgende discussiepunten aan de orde:

2.2.5.4.1. De waarde van toevoeging van chemotherapie aan radiotherapie

In een publicatie van Bergsagel (1972) worden patiënten met een K.L.C. behandeld met locale radiotherapie (4000 Rad/4w) of met radiotherapie gecombineerd met CF. De combinatie gaf betere resultaten dan radiotherapeutische behandeling alleen. De waarde van toevoeging van chemotherapie aan een radiotherapeutische behandeling bij het K.L.C. werd ook door anderen bevestigd (Bunn 1977, Broder 1977, Weiss 1978).

2.2.5.4.2. De waarde van toevoeging van radiotherapie aan chemotherapie

Door Williams (1977) zijn 13 patienten behandeld met combinatie chemotherapie en radiotherapie toegediend op de thoracale afwijkingen (3000 Rad/2w). Deze patienten kregen tevens prophylactische hersenbestraling (3000 Rad/2w). Uit de resultaten van Williams lijkt de radiotherapie op de thoracale afwijkingen geen verbetering van de overleving tot stand te brengen. Voor de groep zonder radiotherapie op de thorax bedroeg deze gemiddeld 11 maanden, voor de groep met radiotherapie op de thoracale afwijkingen 9 maanden. Een opmerkelijk punt in deze publicatie was dat na radiotherapie op de thoracale afwijkingen in 8 gevallen een recidief in bestraald gebied optrad. Williams concludeert dan ook dat in deze publicatie radiotherapie op de thoracale afwijkingen niet leidt tot een verbetering van de gemiddelde overleving of een reductie van het recidiveren van het K.L.C. in het gebied van de thoracale afwijkingen. Ook Bunn (1977) twijfelt aan de waarde van toevoeging van radiotherapie aan combinatie chemotherapie alhoewel het effect op de tumor zelf van radiotherapie vaak heel gunstig is.

Eagan (1974) meent een langere overleving te bespeuren als gecombineerde chemotherapie met radiotherapie wordt toegepast boven behandeling met chemotherapie alleen.

Hoewel de resultaten wisselend en soms tegenstrijdig zijn, lijkt er in de literatuur enig voordeel te bestaan voor de combinatie van chemotherapie met radiotherapie met name voor de response, en in mindere mate voor de overleving.

Er zijn bovendien nog een aantal andere factoren die in het voorgaande buiten beschouwing bleven.

2.2.5.4.3. De aard en plaats van de radiotherapie in de behandeling

In de verschillende publicaties wisselt deze dosering, bovendien wisselt de plaats, van voorafgaande aan chemotherapie, gelijktijdig met de aanvang van de chemotherapie tot toedienen na enkele kuren chemotherapie. Voor deze laatste

vorm kiest een aantal auteurs op grond van de mening dat het effect van de chemotherapie apart beter te beoordelen is als niet direct radiotherapie toegediend wordt. (Gilby 1977). Vele auteurs passen dit laatste behandelingsconcept toe (Alexander 1977, Gilby 1977, Herman 1977, Seeber 1977, Williams 1977 en Hornback 1978).

2.2.5.4.4. Aard en aantal cytostatica in de combinatie

De meeste recente publicaties betreffende de combinatie chemotherapie met radiotherapie staan vermeld in tabel 2.7. Ze zijn gerangschikt naar aantallen cytostatica. Alleen publicaties over 15 of meer patienten zijn in deze tabel opgenomen.

TABLE 2.7 Combination chemotherapy and radiation therapy in small cell carcinoma of the lung

TABEL 2.7 Combinatie-chemotherapie en radiotherapie bij het kleincellig anaplastisch longcarcinoom

Composition of chemotherapy	RT.	Number of patients	L/M	Response rate (%)	CR (%)	Median survival (weeks)	Author
CF.ADR.VCR.CCNU.MTX.	RT.	56	L : 26 M : 30	70	4 2	47 + 26 +	Feld 1977
CF.VCR.PCB.CCNU.	RT.	12		67	25	61	Alexander 1977
CF.VCR.PCB.BCNU.	RT.	24	L : 7 M : 17	62	33		Abeloff 1976
CF.VCR.ADR.BL.	RT.	13		85	31		Einhorn 1976
CF.VCR.ADR.MTX. (pred.)	RT.	28		61		32	Gilby 1977
CF.VCR.ADR.MTX.	RT.	36	L : 16 M : 20		94 55	61 + 48	Greco 1978
CF.VCR.MTX.CCNU.	RT.	24	L : 14 M : 10		83		Kane 1977
CF.VCR.ADR.MTX.	RT.	100	L : 32 M : 68	67	22		Livingston 1976
CF.CCNU.ADR.MTX.	RT.	27	L : 13 M : 14	100 64	46 7	50 28	Murray 1977

CF.VCR.PCB.CCNU.	RT.	25		80	40	43	Williams 1977
CF.VCR.MTX.ADR.	RT.	33		73	15	43	Wittes 1977
CCNU.CF.VCR.ADR.	RT.	23	L : 11	100	66		Ginsberg 1976
			M : 12	83	33		
CF.VCR.MTX.	RT.	10		70	20	43	Alexander 1977
CF.VCR.MTX.	RT.	16		81	19	43	Bitram 1976
CF.VCR.ADR.	RT.	50	L : 29		79	85	Brereton 1977
			M : 21		48	48	
CF.VCR.MTX.	RT.	34	L : 19	89	42	29	Bagley 1977
			M : 15	67	20		
CF.MTX.CCNU.	RT.	223				39	Bleehan 1977
CF.VCR.PCB. (pred.) (also see tab. 5.8)		39	L : 17			28	Choi 1976
	RT.		M : 22			17	
		27	L : 13			39	
			M : 14			21	
CF.VCR.CCNU.	RT.	19		94	47	37 +	Comis 1976
CF.VCR.MTX.	RT.	26		85	54	41	Eagan 1973
CCNU.CF.MTX.	RT ^{A*} B	103				A: 50 B: 46	Hansen 1977
CF.VCR.ADR.	RT.	45	L : 17	82	65	38	Holoye 1977
			M : 24	59	29	28	
CF.VCR.ADR.	RT.	21			95	48	Johnson 1976
CF.VCR.PCB. (pred.)	RT.	15	L : 11	100	72	43	Nixon 1975
			M : 4	100	50		
CF.VCR.ADR.	RT.	36	L : 16	100	94		Oldham 1977
			M : 20	100	55		
CF.VCR.ADR/MTX.	RT.	27	L : 23	95	52		Seeber 1977
			M : 4	75	0		
CF.ADR.VCR.	RT.	376	L : 114	72	39	52	Trauth 1978
			M : 262	53	14	26	
VP 16-213.CF.	RT.	12	L : 12		33	56	Eagan 1977
VP 16-213.ADR.	RT.	9	L : 9		33	52	Eagan 1977
CF.VCR.	RT.	39	L : 16	94	50	51	Holoye 1975
			M : 23	61	26	25	
CF.ADR.	RT.	17		70	30		Herman 1977
CF.	RT.	37				42	Bergsagel 1972

* A = op thorax afwijkingen

B = als A, tevens op bovenbuik en cerebrum

De beste resultaten van behandeling met 2 cytostatica vergeleken met 3, 4, en 5 ontlopen elkaar niet sterk. Voor een vergelijkend onderzoek naar de werking van een verschillend aantal cytostatica in de combinatie chemotherapie wordt verwezen naar paragraaf 2.2.2.4. Bij de combinatie chemotherapie met radiotherapie zijn deze resultaten natuurlijk minder goed te beoordelen voor wat betreft het aantal cytostatica. Toch lijkt hier een zelfde tendens te bestaan, aangezien combinatie therapie met bijvoorbeeld 4 cytostatica (Alexander 1977, Greco 1978) toch wel een wat betere overleving geeft dan combinatie met bijvoorbeeld 2 cytostatica. Bijzonder gunstig komen naar voren de publicaties van Eagan (1977) waar in de combinatie van 2 cytostatica het VP 16-213 is opgenomen.

2.2.5.4.5. Combinatie chemotherapie en radiotherapie bij locoregionale processen en metastasen op afstand

Uit de overzichts artikelen van Broder (1977) en Bunn (1977) alsmede Weiss (1978) kan men opmaken dat de meeste auteurs menen dat de beste behandelingswijze voor het K.L.C. de combinatie chemotherapie met radiotherapie is, ongeacht het feit of er metastasen op afstand zijn aangetoond. Een onderscheid tussen beide groepen wordt dus niet wenselijk geacht.

2.2.5.4.6. Conclusie

Door de wisselende selectie en de vele combinatiemogelijkheden alsmede de kleine reeksen van patienten is een definitief oordeel over de besproken therapievormen niet mogelijk.

2.2.5.5. Immunotherapie in de combinatietherapie

Over de rol van immunotherapie in de combinatie met radio- en/of chemotherapie zijn weinig gegevens bekend. Enkele publicaties worden hieronder genoemd.

2.2.5.5.1. Immunotherapie met chemotherapie

Israel (1977) behandelde 34 patiënten met een K.L.C. door middel van chemotherapie en immunotherapie. 18 Patiënten hadden locoregionale processen en bij 16 patiënten waren metastasen op afstand vastgesteld. Afwisselend werd toegediend de combinatie CF, ADR, CCNU en MTX, en als tweede combinatie VCR, BL, en dihydroëmetine. Bij beide combinaties werd *Corynebacterium Parvum* subcutaan of intramusculair toegediend. Op dit regime vertoonden 28 patiënten een response. 19 Patiënten hadden een complete response. De gemiddelde overleving voor alle patiënten was 10,5 + maanden. Opgemerkt dient te worden dat enkele patiënten een veel langere overleving vertoonden. Bij deze behandelingsmethode is het natuurlijk niet uit te maken welke bijdrage van chemotherapie en welke van de immunotherapie komt bij het verkrijgen van bovengenoemd resultaat. Het is uit deze gegevens niet duidelijk of de immunotherapie bijdraagt aan de overleving.

Andere publicaties over een dergelijke behandelingsmethode zijn niet bekend zodat een vergelijking niet mogelijk is.

2.2.5.5.2. Immunotherapie in combinatie met chemotherapie en radiotherapie

Holoye (1978) behandelde 31 patiënten met een K.L.C. met een combinatie van chemotherapie en BCG-scarificatie. Patiënten die geen aangetoonde metastasen op afstand hadden werden ook behandeld met radiotherapie op de thoracale afwijkingen (4500 Rad gedurende 3 weken). Dit gebeurde bij 16 patiënten. Patiënten met aangetoonde metastasen op afstand werden niet bestraald. De BCG-scarificatie vond plaats na elke chemotherapiekuur. Deze vorm van therapie werd gecontinueerd tot zich een recidief van de tumoractiviteit voordoed. Holoye vergeleek deze resultaten met die van 45 patiënten die op dezelfde wijze werden behandeld echter zonder immunotherapie.

Uit de resultaten bleek, vooral op langere termijn, dat response zowel als overleving ongeveer gelijk was. Op grond

hiervan concludeerde Holoye geen duidelijk voordeel te bespeuren van BCG-scarificatie in deze proefopzet.

Hornback (1976) behandelde 29 patienten met een K.L.C. door middel van chemotherapie met radiotherapie en BCG-scarificatie. Er werd split-course radiotherapie toegepast: vanaf de 22ste dag 1800 Rad gedurende 5 dagen, en na 21 dagen aangevuld tot 3600 Rad. De laatste serie van 1800 Rad werd toegediend in 10 dagen.

Radiotherapie werd zowel op de thoracale afwijkingen als op het cerebrum toegediend. Alle patienten waren responder. 12 Patienten vertoonden echter slechts een partiele response.

De resultaten waren vergeleken met patienten die alleen met chemo- en radiotherapie werden behandeld beter, de gemiddelde overleving van deze groep was 14 maanden. Opgemerkt dient te worden dat de groepen niet strikt vergelijkbaar waren omdat ze niet gelijktijdig behandeld werden.

2.2.5.6. Samenvatting

Verschillende vormen van combinatietherapie zijn besproken. De combinatie van operatieve therapie en chemotherapie postoperatief lijkt geen duidelijk voordeel op te leveren. Bovendien zijn er onvoldoende gegevens bekend over het K.L.C.

Pre-operatieve radiotherapie geeft in een enkele publicatie goede resultaten te zien. Er is geen speciale aandacht aan het K.L.C. gegeven in deze publicaties. Het is de vraag of die goede resultaten te danken zijn aan de radiotherapie, of het gevolg zijn van de operatieve therapie alleen. Post-operatieve radiotherapie lijkt geen duidelijk voordeel te zien te geven, een nadeel is zelfs niet geheel uit te sluiten.

Bij de combinatie van chemo- en radiotherapie zijn goede resultaten bereikt. De combinatie biedt voordelen boven radiotherapie alleen. Waarschijnlijk is ook een gering voordeel van de combinatie te bespeuren ten opzichte van chemotherapie alleen, alhoewel de resultaten hiervan tegenstrijdig zijn. Er is een tendens naar betere resultaten als meer cytostatica in de combinatie chemotherapie worden betrokken. De plaats van de radiotherapie is in vele gevallen gekozen na enkele kuren chemotherapie. Een

onderscheid tussen locoregionale processen en metastasen op afstand wordt veelal niet gemaakt bij deze combinatietherapie. Over de combinatie van immunotherapie met chemotherapie is in 1 publicatie gunstige resultaten vermeld, toch bestaat nog onzekerheid over de waarde van de immunotherapie in de combinatietherapie (Broder 1977).

De combinatie chemotherapie met immunotherapie levert wisselende resultaten op. Holoye (1968) zag geen voordeel van immunotherapie in deze combinatie, Hornback (1976) wel.

2.3. MOTIVERING EIGEN KEUZE

2.3.1. *Aard van de therapie*

Uit de verschillende therapie mogelijkheden, te weten operatieve therapie, chemotherapie, radiotherapie en immunotherapie is een keuze gemaakt voor de behandeling van het K.L.C.

Voor de operatieve therapie ligt een beperkt indicatiegebied bij het K.L.C. Uit de literatuurgegevens lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat onder bepaalde omstandigheden de operatieve therapie doeltreffend kan zijn. Er dient dan sprake te zijn van een kleine perifere tumor, metastasen op afstand dienen niet te zijn aangetoond en ook röntgenologisch dient de hilusstructuur normaal te zijn, met name aan de zijde van de primaire tumor. Het percentage patiënten dat aan deze voorwaarden voldoet ligt bij het K.L.C. zeer laag.

Van immunotherapie zijn nog te weinig resultaten bekend om hier een goed oordeel over te kunnen geven.

Op basis van de literatuurgegevens bij de behandeling van het K.L.C. is een keuze gemaakt voor een vorm van gecombineerde therapie, bestaande uit chemotherapie en radiotherapie. Aangezien vrijwel alle patiënten niet voor operatieve therapie in aanmerking komen levert deze combinatietherapie voor die groep patiënten de meeste kans op een redelijke verlenging van de overleving op. De meeste publicaties gaan uit van deze 2 componenten bij de behandeling van het K.L.C.

2.3.2. *Structuur van de therapie*

Gekozen is voor beginnen van de behandeling van de patient met chemotherapie. Er zijn meerdere regimes chemotherapie gekozen zodat bij onwerkzaamheid van het ene regime een tweede en derde regime ingeschakeld kan worden. De keuze is zodanig, dat getracht wordt kruisresistentie tussen de regimes te vermijden.

Radiotherapie wordt pas in tweede instantie toegediend om het effect van de chemotherapie op het proces te kunnen beoordelen. Het K.L.C. is vrijwel altijd ge(micro)metastaseerd. Verwacht mag worden dat de metastasen op dezelfde wijze zullen reageren. Daarna wordt gekozen voor radiotherapie in tweede instantie bij patienten met locoregionale processen.

De radiotherapie dient te zijn gericht op het proces in de long, met inbegrip van lymphklierafvloedgebieden tot en met beiderzijds supraclaviculair. (Emani 1978). De supraclaviculaire lymphkliergebieden worden meebestraald in verband met het kunnen voorkomen van tumorlokalisaties ter plaatse. Ook het argument van het ontstaan van problemen voor wat betreft de aansluiting van het bestralingsveld als in tweede instantie op supraclaviculaire gebieden dient te worden bestraald, alsmede de hoop dat hierdoor minder locale recidieven optreden en dat de patient van het supraclaviculaire bestralingsgebied geen extra lasten ondervindt zijn een reden geweest dit veld zo te kiezen.

Bij patienten met metastasen op afstand wordt geen radiotherapie op de thoracale afwijkingen toegediend. Immers waar metastasen op afstand zijn aangetoond door middel van scintigrafisch onderzoek mag op grond van deze bevindingen worden aangenomen dat door de grootte van deze metastasen het twijfelachtig is of de chemotherapie alleen een curatief effect zou kunnen hebben. Om die reden willen wij patienten met metastasen op afstand extra belasting van een radiotherapeutische behandeling besparen. Alleen op vitale indicatie wordt radiotherapie bij de patientengroep met metastasen op afstand toegepast (zie hoofdstuk 3).

Prophylactische hersenbestraling is tot nu toe niet toegepast in onze serie.

2.3.3. *Chemotherapie regimes*

Als eerste keuze voor de chemotherapie is genomen het regime bestaande uit de cytostatica CF, VCR, PCB. Van de combinatie CF, VCR, is bekend dat het effect van beide middelen, indien gelijk toegediend beter is dan van het CF alleen. (Holoye 1975). Bij deze combinatie bleek volgens Holoye bovendien volledige dosering van beide medicamenten mogelijk tengevolge van gespreide toxiciteit van beiden.

De waarde van PCB in de therapie voor het K.L.C. is eveneens vastgelegd en wel door Samuels (1969).

Andere argumenten voor de keuze van bovengenoemde combinatie cytostatica zijn enerzijds de resultaten van publicaties hierover door Nixon (1975), Choi (1976), Wittes (1977), anderzijds de theoretische basis voor deze combinatie (Ludlum 1977, Chabner 1977, Creasy 1977, Goldberg 1977, paragraaf 2.2.2.).

Een ander argument was dat op de afdeling haematologie alhier, ruime ervaring bestond over toxiciteit en subjectieve bijwerkingen van deze combinatie. Bovendien bleek ze goed werkzaam bij de M. Hodgkin en leukemie, en zijn er voor wat betreft de celkinetiek overeenkomsten aan te wijzen tussen deze aandoeningen en het K.L.C. In tegenstelling tot de chemotherapie regimes van Choi en Nixon is in ons regime geen prednison opgenomen. Door Wolf (1960) en Gilby (1977) werd gesteld dat toevoeging van prednison aan chemotherapie geen verbetering van de overleving tot gevolg had. Choi deelde deze mening. Gillette (1978) toonde bovendien aan dat corticosteroiden de groei van tumorweefsel in vitro kunnen versnellen. Ook kan worden gesteld dat prednison niet voldoet aan de criteria voor chemotherapie zoals die gesteld worden voor de verschillende componenten apart, namelijk aangetoonde werking als middel apart op het K.L.C.

Als tweede regime chemotherapie is gekozen de combinatie CCNU en MTX. CCNU is effectief gebleken ten opzichte van het K.L.C. (Broder 1977, Eagan 1974). De werkzaamheid van MTX ten opzichte van het K.L.C. is eveneens aangetoond (Vincent 1975). Ook blijkt uit deze publicaties dat de patienten deze cytostatica in het algemeen goed kunnen verdragen.

Als derde middel is voor de behandeling van het K.L.C. gekozen het cytostaticum VP 16-213. Het goede effect van dit medicament is door Jungi (1975) vastgelegd in een publicatie. Verwacht mag worden dat dit middel een geringe belasting voor de patient betekend door weinig bijwerkingen.

Achteraf gezien is het onlogisch dat een eerste cytostatisch regime 3 middelen bevat en een tweede en derde regime steeds 1 middel minder. Bij de aanbevelingen in hoofdstuk 6 wordt hierop nog nader ingegaan.

2.3.4. Radiotherapie

De radiotherapie wordt toegediend na gebleken effect van de chemotherapie (zie ook paragraaf 2.3.2.). De dosering die gebruikt wordt bedraagt 3000 Rad, toegediend in fracties van 150 Rad per dag op het primaire proces, alsmede homolaterale hilus, mediastinum, supraclaviculaire lymphkliergebieden. 1000 Rad extra wordt toegediend op de primaire tumor. De dosering en fractionering is zodanig gekozen, dat de bijwerkingen tot een minimum beperkt worden. Radiotherapie bij patienten met aangetoonde metastasen op afstand vindt alleen plaats indien onwerkzaamheid is gebleken op chemotherapie regime I en II, met als doel locale palliatie, mits het klinisch beloop dit gewenst maakt, of op vitale indicatie. Hierop wordt in de discussie nog nader ingegaan (hoofdstuk 6).

Bestraald wordt volgens de single-course techniek (zie paragraaf 2.2.3.3.1.).

Metastasen op afstand worden, indien nodig, bestraald met een dosering van 3000 Rad gedurende 3 weken. Met name geldt dit voor als er complicaties dreigen door de metastasen ter plaatse.

2.3.5. Duur van de therapie

Ten gevolge van de weinige beschikbare gegevens op het moment waarop de behandeling van het K.L.C. werd begonnen, moest de keuze van de behandelingsduur wel arbitrair zijn. Gekozen is voor 2 jaar, omdat gevreesd werd dat een langere behandelingsduur een te zware belasting voor de patient zou betekenen, terwijl even-

min zekerheid bestond dat een langere voortzetting van de chemotherapie dan 2 jaar nog enige bijdrage vormde aan een langer ziektevrij interval. Een voorwaarde voor het staken van de therapie was, dat de patient tenminste 1 jaar zonder tumoractiviteit onder behandeling geweest moest zijn. Dit hield in dat de behandelingsduur soms langer dan 2 jaar was. De uitwerking van dit beleid is vastgelegd in hoofdstuk 3.

Hoofdstuk 3

BEHANDELINGSSHEMA VOOR HET KLEINCELLIG ANAPLASTISCH LONGCARCINOOM

3.1. INLEIDING

Op basis van de literatuurstudie, zoals in hoofdstuk 2 beschreven is, werd een behandelingsschema vastgesteld voor het kleincellig anaplastisch longcarcinoom. Deze behandeling was samengesteld uit chemotherapie en radiotherapie. Voorafgaande aan deze behandeling, werd een stageringsonderzoek gedaan. Details hiervan staan in paragraaf 3.4.1.3. Op grond van de resultaten hiervan werd de patient geclassificeerd, met gebruikmaking van het T.N.M.-systeem (U.I.C.C. 1974), als behorende tot de groep met locoregionale processen, of behorende tot de groep met metastasen op afstand. Voor nadere definiëring van het locoregionaal, danwel gemetastaseerd zijn van het proces, wordt verwezen naar paragraaf 3.2. Er werd geen onderscheid gemaakt tussen verschillende histologische types kleincellig longcarcinoom, wat betreft de wijze van behandeling. (Azzopardi 1959, Bench 1968, Kato 1972, Matthews 1978). De gedetailleerde uitvoering van de chemo- en radiotherapie wordt beschreven in paragraaf 3.4.2.

De resultaten van de behandeling worden beoordeeld naar de in het protocol gestelde parameters. (paragraaf 3.4.3.)

3.2. DEFINITIES

Patienten met locoregionale processen:

De aangetoonde tumorlokalisaties bevinden zich uitsluitend in de long, hilusklieren, mediastinum, supraclaviculaire lymphklierstations, en/of axillaire lymphklierstations.

Patienten met metastasen op afstand:

Als hierboven, maar tumorlokalisaties zijn elders in het lichaam ook aangetoond.

Tumorgrootte:

De grootste diameter van de tumor, gemeten in halve centimeters. Alle metingen werden verricht op standaard thoraxfoto's, met een focus-film afstand van 175 cm vervaardigd.

Complete responder:

Alle zichtbare tumoren zijn geheel verdwenen.

Partiële responder:

Afname, groter dan, of gelijk aan 50% van de grootste diameter van het proces. De patient werd ook als partiële responder beschouwd, als een van de tumorlokalisaties tenminste 50% afnam in grootte, en andere tumorlokalisaties niet groter werden.

Non-responder:

Afname minder dan 50% van de grootste diameter van het proces, of ontbreken van de afname van grootte van het proces.

Progressie:

Nieuwe tumorlokalisaties, of groter worden van de tumor(en).

Tumormetingen:

De metingen van de grootte van de primaire tumor en metastasen voor zover meetbaar, hadden steeds plaats op vergelijkbare thoraxfoto's. In een aantal gevallen was exacte tumormeting niet mogelijk, doordat de afwijkingen op de thoraxfoto's niet scherp begrensd waren. In die gevallen werd volstaan met een globale schatting van de tumorgrootte, en bij de beoordeling werden in het beeld dan betrokken, andere bepalingen van de tumorgrootte, door middel van bronchoscopie en eventueel door middel van bronchografie.

Definities betreffende tijden:

Duur van de response:

De tijd vanaf het starten van de therapie, tot en met de dag voorafgaande aan die, waarop progressie van het proces is vastgesteld. Een response moet in de tussenliggende tijd vastgesteld zijn.

Overlevingsduur:

De tijd, vanaf het moment van aanvang van de therapie, tot aan het overlijden van patient.

Totale overlevingsduur:

De tijd, vanaf het moment van eerste waarneming van de tumor, tot het overlijden van de patient.

3.3 SELECTIE

Selectie vond plaats op grond van de diagnose kleincellig anaplastisch longcarcinoom.

Iedere patient, waarbij de diagnose gesteld was, werd behandeld volgens het protocol, tenzij men de behandeling weigerde.

De diagnose kleincellig anaplastisch longcarcinoom diende gesteld te zijn op histologische gronden, dus door middel van histologisch onderzoek van een biopt.

Soms was het niet mogelijk tot een histologische diagnose te komen, en werd alleen een cytologische diagnose verkregen. Indien bij herhaling dezelfde cytologische diagnose vastgesteld werd, en er sprake was van een aanzienlijke vergroting van een van beide hili, en mediastinum, werd de patient geaccepteerd onder de diagnose kleincellig anaplastisch longcarcinoom. Deze voorwaarden komen overeen met de gegevens van Cohen (1978) die vaststelde, dat 80% van de patienten met een kleincellig anaplastisch longcarcinoom op de thoraxfoto een centrale tumormassa in hilus en/of medistinum heeft. Samen met de herhaalde cytologische diagnose, kan men dit beeld als kenmerkend beschouwen voor het bestaan van een kleincellig anaplastisch longcarcinoom.

3.4. PROTOCOL

Het protocol beschrijft het onderzoek, op grond waarvan tumorlokalisaties en tumorgrootte vastgesteld werden. Het beschrijft de behandelingswijzen, doseringen van verschillende therapievormen, en de wijze van beoordeling van effecten hiervan. Indien van dit schema afgeweken is, wordt dit bij de patientenbesprekingen beschreven. (zie hoofdstuk 5)

3.4.1. onderzoek vooraf

3.4.1.1. *Anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratorium onderzoek*

Anamnese: algehele anamnese, met speciale aandacht voor klachten en verschijnselen van metastasen.

Lichamelijk onderzoek: algemeen lichamelijk onderzoek, met bijzondere aandacht voor het thoraxonderzoek, onderzoek van lymphklierstations, lever, en neurologisch onderzoek.

Gewicht, lengte, bloeddruk, centraal-veneuze druk.

Laboratoriumonderzoek: bezinkings-snelheid erythrocyten, haemoglobine gehalte, haematocriet, leucocyten met diff. thrombocyten.

Alk. fosf., SGOT, SGPT., LDH.

Na, K, Cl, Ca, P, ureum, creatinine urinezuur.

Urine: albumen, reductie, sediment.

Sputum: cytologisch onderzoek.

Bronchoscopie.

Longfunctie onderzoek: spirometrie, VC + ESC, zonodig medicament effect.

Verdere onderzoeken: indien aanwezig, beoordeling van vroegere thoraxfoto's.

3.4.1.2. *Anamnese gericht op subjectief welbevinden*

Tijdens iedere controle werd in een gesprek met de patient informatie ingewonnen, over het subjectieve welbevinden, aan de hand van de hieronder staande vragenlijst.

Aangezien dit als een belangrijk onderdeel van het onderzoek wordt beschouwd, is daar bij iedere controle veel aandacht aan besteed. Aan de hand van deze informatie, werd de score getalsmatig vastgelegd.

- 1 mate van ambulantie.
 - a de gehele dag ambulant 0
 - b 85% tot 100% van de dag ambulant. ('s morgens langer uitslapen of middagrust) 1
 - c Meer dan 50%, tot 85% van de tijd overdag ambulant 2
 - d Minder dan 50% van de tijd overdag ambulant. 3
 - e Geheel bedlegerig. 4

- 2 Subjectief welbevinden.
 - a Patient voelt zich volledig gezond 0
 - b Patient ervaart slechts geringe lichamelijke klachten, nauwelijks storend 1
 - c Patient heeft lichamelijke klachten, die het leefplezier deels bederven 2
 - d Zeer ernstige lichamelijke klachten, die het leven weinig zinvol maken 3

- 3 Activiteitspatroon.
 - a Patient kan hobby en/of werk normaal uitvoeren 0
 - b Patient kan hobby en/of werk gedeeltelijk, of zo nu en dan uitvoeren 1
 - c Patient kan hobby en/of werk geheel niet meer doen 2

Als laatste onderdeel van de informatie werd steeds gevraagd naar bijwerkingen van de verschillende cytostatica.

Ook deze werden bij iedere controle vastgelegd volgens onderstaand schema:

- 4 Bijwerkingen van de medicijnen.
 - a geen 0
 - b klachten van het mondslijmvlies 1
 - c maagklachten: misselijkheid, braken, pijn 1
 - d defaecatiestoornissen: obstipatie, diarree 1

e mictieklachten	1
f sensibiliteitsstoornissen: paraesthesieën van de vingers, gevoelloosheid, motorische stoornissen	1
g andere	1

3.4.1.3. *Stagering.*

X-thorax VA en dwars, links of rechts, afhankelijk van het proces.

Tomografie van de zichtbare afwijkingen.

Bronchografie, tenzij het betroffen bronchiaalgebied duidelijk lokaliseerbaar is op de thoraxfoto.

Bronchoscopie, ook in het kader van de stagering.

Skelet-scintigrafie.

Bij haarden van verhoogde activiteit op het skelet-scintigram, gericht röntgenonderzoek ter plaatse.

Scintigrafie van lever, hersenen.

Beenmergbiopsie. (crista iliaca)

Onderzoek door de neuroloog op de volgende indicaties:

bij klinische aanwijzingen voor stoornissen in de functie van het perifere of centrale zenuwstelsel.

Mediastinoscopie, indien eerder geen histologische diagnose was verkregen.

3.4.1.4. *Paraneoplastische syndromen.*

Bij verdenking op het syndroom van Cushing: cortisolspiegels nuchter en 16.00 uur, dexamethasonsuppressietest.

Bij gynaecomastie: pregnosticontest, bepaling van HCG, en prolactine in het serum.

Bij electrolyten-stoornissen, deze vervolgen, mede gezien de kans op inappropriate-ADH-productie bij het K.L.C.

Aan dit deel van het protocol is niet altijd de hand gehouden.

In hoofdstuk 5 en 6 wordt hier nader op ingegaan.

3.4.2. *Therapieschema.*

3.4.2.1 *Regimes chemotherapie*

Uitgangspunt bij het kiezen van chemotherapie, waren de resultaten, die in de verschillende artikelen hierover ter sprake

kwamen in hoofdstuk 2. Enkele voorwaarden voor de keuze kwamen naar voren.

Ten eerste moest de werking van de cytostatica in een combinatie bij voorkeur niet identiek zijn.

Ten tweede was van belang, de mate, waarin verschillende cytostatica verdragen werden.

Ook was het gewenst dat na een vastgesteld regime van cytostatische therapie, ook een tweede en derde regime aanwezig waren. Een tweede en derde regime moesten toegepast kunnen worden als onwerkzaamheid van het eerste regime gebleken was. Op grond van bovengenoemde overwegingen werd een chemotherapie vastgesteld met 3 regimes:

regime I: Intermitterende kuren, 1x per 4 weken toegediend.
Cyclofosfamide (Endoxan®) 1000 mgr i.v. op dag 1 en dag 8.

Vincristine (Oncovin®) 1,5 mgr i.v. op dag 1 en dag 8.

Procarbazine (Natulan®) 150 mgr per os op dag 1 tot en met dag 10.

Na 4 weken, dus op dag 29 begint de volgende kuur.

regime II: Intermitterende kuren, toegediend 1x per 6 weken.
CCNU* 120 mgr per os, 1x per 6 weken.

Methotrexate (Ledertrexate®) 25 mgr per os per keer op dag 1, 8, 15, 22, 29.

Na 6 weken, op dag 43 begint de volgende kuur.

regime III: Intermitterende kuren, 1x per 3 weken.

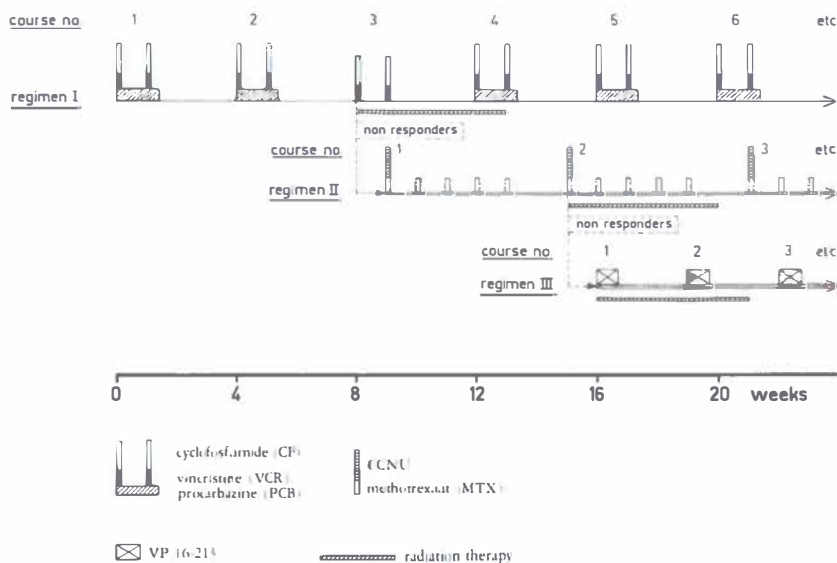
Epipodophylotoxine (VP 16-213) 200 mgr per os per dag, op dag 1 tot en met dag 5.

Na 3 weken, dus op dag 22 begint de volgende kuur.

De chemotherapie voor patiënten met locoregionale processen en met metastasen op afstand was gelijk.

* CCNU = 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosurea.

Fig. 3.1. Therapy schedule for patients with (intra-)thoracic disease.
Therapieschema voor patienten met locoregionale processen.



3.4.2.1.1. Chemotherapie bij locoregionale processen.

De chemotherapie bij locoregionale processen is te zien in figuur I. Begonnen werd met 2 kuren volgens regime I. Na 2 kuren werd bepaald of de patient responder was of niet. Non-responders gingen over op regime II, complete responders en partiële responders gingen door op regime I.

De opzet was de chemotherapie in totaal, tenminste gedurende 2 jaar toe te dienen.

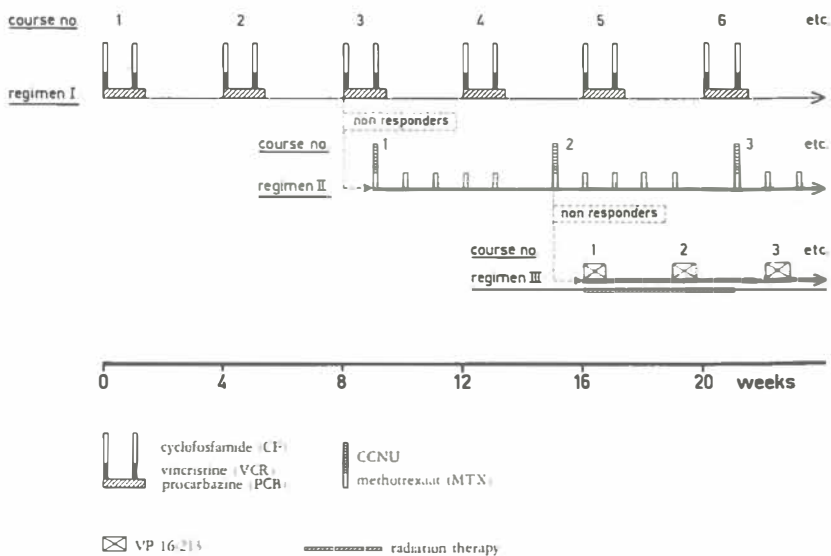
Indien in een later stadium een recidief optrad van de tumor-activiteit, werd eveneens overgeschakeld op een volgend regime chemotherapie.

Ook bij het optreden van niet-acceptabele nevenwerkingen van de chemotherapie werd overgeschakeld op een volgend regime.

Indien tijdens de toediening van regime II, opnieuw tumor-activiteit, of niet-acceptabele bijwerkingen van de cytostatische therapie werden vastgesteld, werd overgeschakeld op regime III.

De mate van response was soms niet te bepalen bij tumoren, die niet goed meetbaar waren wat betreft de omvang. Dit was soms het geval bij atelectatisch longweefsel of infiltratieve afwijkingen. De verandering van het röntgenologisch beeld, was dan de belangrijkste parameter bij de bepaling van de mate van response. Reeds een geringe verandering van tumorgrootte, kon de doorgankelijkheid van een bronchus herstellen en verdwijnen van atelectase en/of infiltraatschaduw in de hand werken. Daardoor was het duidelijk, dat afname van deze afwijkingen niet altijd behoefde overeen te komen met een partiële of complete response van de tumor.

Fig. 3.2. Therapy schedule for patients with metastatic disease.
Therapieschema voor patienten met metastasen op afstand.



3.4.2.1.2. Chemotherapie bij metastasen op afstand.

De chemotherapie bij metastasen op afstand is schematisch weergegeven in figuur II. Deze therapie is gelijk aan die, toegediend bij patienten met locoregionale processen. (zie paragraaf 3.4.2.1.1.)

3.4.2.2. Chemotherapie gedurende radiotherapie.

Indien gedurende de chemotherapie radiotherapie op thoracale processen werd toegediend, werd een reductie in de dosering van de chemotherapie aangebracht:

bij regime I werd de Procarbazine gestaakt gedurende deze periode. Procarbazine werd niet gestaakt, als radiotherapie alleen werd gericht op hersenmetastasen, en/of metastasen op afstand.

Bij regime II en III vond geen reductie van chemotherapie plaats, als radiotherapie op de thoraxafwijkingen werd toegediend.

3.4.2.3. Radiotherapie.

3.4.2.3.1. Inleiding.

De radiotherapie werd gegeven in tweede termijn, als onderdeel van de algehele therapie. (zie ook figuur I en II) Gekozen werd voor single-course radiotherapie. Radiotherapie vond plaats, nadat gevoeligheid van de tumor voor chemotherapie gebleken was. Dit werd beoordeeld na 2 kuren chemotherapie, volgens regime I, of na 1 kuur chemotherapie volgens regime II.

Als een partiële of een complete response werd vastgesteld, mocht verwacht worden, dat buiten het bestralingsgebied liggende lokalisaties eveneens gevoelig voor chemotherapie zouden zijn. Dat zou gepaard gaan met een betere prognose, waardoor aanvullende radiotherapie zinvol was. Het behandelingsschema bestond uit 4 radiotherapieschema's.

3.4.2.3.2. Radiotherapie bij locoregionale processen.

Deze vorm van radiotherapie had plaats met de bedoeling, een lokaal curatief effect te hebben. Radiotherapie bestond uit single-course therapie, toediening van 3000 Rad op de tumor, unilaterale longhilus en het mediastinum, alsmede beide supraclaviculaire lymphkliergebieden.

Fractionering van de totale dosis, vond plaats tot 150 Rad per dag, met het oog op de grootte van het bestralingsvolume.

De bestralingsperiode duurde daardoor 3 tot 4 weken. Er werd 1000 Rad extra toegediend in 1 week, op het primaire tumorgebied. Non-responders op regime I, die daarna op regime II toch een response vertoonden, werden onderworpen aan hetzelfde bestralingsschema, als voor responders op regime I.

Non-responders op regime II, werden steeds bij het starten van regime III op gelijke wijze bestraald als responders op regime I of regime II.

In dit geval werd de bestraling toegevoegd, om niet langer tijdverlies te hebben, en een zo sterk mogelijk effect te sorteren.

Bij patienten met metastasen op afstand, werd normaal geen radiotherapie toegediend. Als er geen response op regime I en regime II werd vastgesteld, werd tegelijk met regime III palliatieve radiotherapie toegediend op de thoracale afwijkingen. De reden hiervan was, door middel van de radiotherapie een zo sterk mogelijk lokaal effect te verkrijgen, aangezien het effect van de chemotherapie tot op dat moment onvoldoende was, en tevens ter vermindering van complicaties ter plaatse, gedurende het verdere beloop. (zie ook hoofdstuk 2)

3.4.2.3.3. Aanvullende radiotherapie.

Aanvullende radiotherapie werd toegepast bij de volgende patienten.

Het betrof die groep, met locoregionale processen, waar de klachten, of de lokale situatie het direct starten van radiotherapie noodzakelijk maakte. Indicaties die hierop betrekking hadden waren:

Obstructie door tumor van één of meer longkwabben.

Stenose of afsluiting van oesophagus en/of trachea door de tumor.

Vena cava superior syndroom.

Pancoast syndroom.

In deze gevallen werd bestraald volgens het schema genoemd in paragraaf 3.4.2.3.2. Dit hield in, dat tijdens deze fase van radiotherapie, eveneens een reductie van chemotherapie werd aangebracht, zoals genoemd in paragraaf 3.4.2.2.

3.4.2.3.4. Radiotherapie bij metastasen op afstand.

Metastasen op afstand werden bestraald, als door de lokalisatie van deze metastasen radiotherapie noodzakelijk was. (zie ook hoofdstuk 2) Indicaties met betrekking hiertoe waren:

Alle botmetastasen in dragende botten, ook zonder pijnklachten.

Alle metastasen welke aanleiding gaven tot ernstige pijnklachten, of anderszins ernstig ongerief bij de patient veroorzaakten.

Alle weke delen metastasen welke ook, zonder pijn, bij door-groei aanleiding gaven tot ulcerende processen.

De dosering van deze radiotherapie was 3000 Rad, toegediend gedurende 3 weken.

3.4.2.3.5. Radiotherapie bij hersenmetastasen.

Indien een hersenmetastase als enige metastase op afstand gevonden werd, dan werd een aparte vorm van radiotherapie toegepast. (zie hoofdstuk 2) Gelijktijdig met het starten van de chemotherapie, werd radiotherapie toegediend op hersenmetastasen alleen. Patientten met verder locoregionale processen, werden dan beschouwd als vallende onder het therapieschema, locoregionale processen. Dit hield in, dat na gebleken response van het proces in de thorax op de chemotherapie, in tweede instantie radiotherapie werd toegediend, zoals beschreven werd in paragraaf 3.4.2.3.2.

De dosering bij de radiotherapie op hersenmetastasen bedroeg 3000 Rad, toegediend in 3 weken.

3.4.2.4. *Veranderen van de therapie.*

3.4.2.4.1. *Wijzigingen van de chemotherapie.*

Op de volgende indicatie vond een dosiswijziging van chemotherapie plaats:

- a afwijkend lichaamsgewicht.
- b onvoldoende beenmergfunctie.
- c andere toxische bijwerkingen van de chemotherapie.

ad a: Lichaamsgewicht: een dosiswijziging van chemotherapie vond plaats, indien het gewicht van de patient lager was dan 60 of hoger was dan 90 kg.

Bij een lichaamsgewicht, hoger dan 90 kg hield deze dosiswijziging in:

Regime I : Cyclofosfamide dosering werd gebracht op 1500 mgr per dosis.

Vincristine dosering werd gebracht op 2 mgr per dosis.

Procarbazine dosering werd gebracht op 200 mgr per dag.

Regime II: CCNU werd gebracht op 160 mgr per dosis.

Methotrexaatdosering bleef ongewijzigd.

Regime III: Epipodophylotoxine werd gebracht op 300 mgr per dosis.

Dosiswijziging bij een lichaamsgewicht minder dan 60 kg.

Regime I: Cyclofosfamide werd teruggebracht naar 700 mgr per dosis.

Vincristine werd teruggebracht naar 1 mgr per dosis.

Procarbazine werd teruggebracht naar 100 mgr per dosis.

Regime II: CCNU werd teruggebracht naar 80 mgr per dosis.

Methotrexaatdosering bleef ongewijzigd.

Regime III: Epipodophylotoxine werd teruggebracht naar 100 mgr per dosis.

ad b: bij onvoldoende beenmergfunctie: gevolg hiervan waren perifere bloedafwijkingen. Hieronder werd verstaan, leucocytengetal onder de 2000 mm^3 en/of thrombocytengetal onder 100.000 per mm^3 . Hierbij werd een dosiswijziging van de chemotherapie ingevoerd, die gelijk was aan de dosiswijziging bij lichaamsgewicht onder de 60 kg. Uitzondering was de vinicristine dosis. Deze bleef ongewijzigd. Dezelfde dosiswijziging vond plaats, als ten opzichte van de voorgaande waarden van leucocyten en/of thrombocyten, een veel lagere waarde van een van beiden werd gevonden, bij de controle, respectievelijk minder dan 3000 mm^3 of 120.000 per mm^3 . Een dergelijk verloop van het bloedbeeld leidde eveneens tot de genoemde dosiswijziging.

ad c: Andere toxische bijwerkingen van de chemotherapie. Het vaststellen van toxische bijwerkingen van de chemotherapie, als hierbij bedoeld, kon meestal niet exact gebeuren. De verschijnselen als gevolg van toxische bijwerkingen, waren meestal niet toe te schrijven aan één bepaald cytostaticum. Tevens bestonden er verschillen in tijdsduur tussen het toedienen van deze middelen en het optreden van bijwerkingen. Tenslotte was het verdragen door patient van de toxische effecten, een subjectief gegeven, dat aan wisselingen onderhevig kon zijn in de loop der tijd, en dus geen constante factor. Op grond van bovengenoemde overwegingen, is veelal op subjectieve gronden besloten tot wijziging van de dosis van chemotherapie, of tot wijziging van het regime.

De voornaamste toxische verschijnselen die hiertoe aanleiding gaven waren:

misselijkheid, en/of braken, dit kwam in meer of mindere mate voor bij cyclofosfamide, procarbazine, CCNU, en epipodophylotoxine.

Perifere sensibiliteitsstoornissen: dit werd voornamelijk in verband gebracht met de vincristine medicatie.

Defaecatiestoornissen: diarree kwam voornamelijk voor bij methotrexaat, obstipatie voornamelijk bij vincristine.

Indien bovengenoemde toxische verschijnselen optraden werd in het algemeen eerst een dosiswijziging ingevoerd; bleven de verschijnselen desondanks bestaan dan werd overgegaan op een volgend regime chemotherapie.

Tenslotte dient vermeld te worden, dat de nierfunctie, met name wanneer methotrexaat werd toegediend, normaal moest zijn.

3.4.2.4.2. Staken van de chemotherapie.

De chemotherapeutische behandeling werd gestaakt op de volgende indicaties:

- a bij progressie van de afwijkingen tijdens de behandeling met regime III.
- b bij onoverkomelijke toxische bijwerkingen van de chemotherapie (zie paragraaf 3.4.2.4.1.)
- c bij blijvende gestoorde waarden van leucocyten en/of thrombocyten.
- d na behandeling met chemotherapie gedurende 2 jaar, als tenminste gedurende het laatste jaar geen tumoractiviteit waarneembaar was. Indien in de loop van het tweede jaar toch recidief-tumoractiviteit optrad, werd een periode van behandeling daarna in acht genomen van tenminste 1 jaar. Indien in deze periode geen tumoractiviteit werd vastgesteld, werd de behandeling daarna gestaakt.

3.4.2.4.3. Staken van de radiotherapie.

Staken van de radiotherapie vond plaats op de volgende indicatie:

- a bij blijvende gestoorde waarden van leucocyten en thrombocyten, vooral als na het staken van de chemotherapie geen verbetering van deze waarden optrad.

b bij sterke achteruitgang van het klinisch beeld, werd in bepaalde gevallen besloten tot het staken van radiotherapeutische behandeling. Een exacte omschrijving van de omstandigheden, waarop dit besluit werd genomen is niet aan te geven. In het algemeen gold, dat als de algemene toestand van de patient dit gewenst maakte, radiotherapie niet verder gecontinueerd werd. Als voorbeeld hiervan dient, dat wanneer de algemene toestand van de patient zo slecht was dat hij volledig aan zijn bed gebonden was, radiotherapie meestal gestaakt werd.

3.4.3. Onderzoeken gedurende de therapie.

a op dag 1 van elke kuur: anamnese en lichamelijk onderzoek (zie paragraaf 3.4.1.1.)

Laboratorium onderzoek: BSE, Hb, Ht, leucocyten, thrombocyten. Deze bepalingen gebeurden, voorafgaande aan de toediening van cytostatica.

Na, K, Cl, ureum, creatinine.

Alk. fosf., SGOT, SGPT, LDH.

Röntgenonderzoek: X-thorax VA, eventueel ook dwars, eventueel tomografie.

Controle aangetoonde metastasen.

Controle aangetoonde biochemische afwijkingen.

Vragenlijst subjectief welbevinden. (zie paragraaf 3.4.1.2.)

b Op dag 8 van regime I, respectievelijk dag 29 van regime II: gerichte anamnese, alleen gericht lichamelijk onderzoek op indicatie van klachten.

Laboratorium onderzoek: BSE, Hb, Ht, leucocyten, thrombocyten. Ook deze bepalingen gebeurden voorafgaande aan het toedienen van cytostatische therapie.

Vragenlijst subjectief welbevinden.

c Herhaling algemene stagering na 1 jaar. Zie paragraaf 3.4.1.3.

3.4.4. Uitsluitingen gedurende de therapie.

Tot uitsluiting van een patient gedurende de therapie werd overgegaan, indien de therapie anders werd toegediend dan volgens de regels van het protocol.

3.5. SAMENVATTING

Besproken is een behandelingsschema voor het kleincellig anaplastisch longcarcinoom. Na selectiecriteria is het onderzoek vooraf besproken, daarna het gehele therapieschema. Dit bestond uit chemotherapie, 3 regimes, en radiotherapie. De indicaties, waarop de verschillende vormen van therapie toegediend werden, alsmede de doseringen en onderzoeken gedurende de therapie werden besproken.

Hoofdstuk 4

STUDIEGROEP EN CONTROLEGROEPEN

4.1. STUDIEGROEP

4.1.1. Algemene gegevens van de patienten

De studiegroep omvat het volledige aanbod van patienten met een K.L.C. van zowel de afdeling longziekten, interne kliniek van de Rijks Universiteit Groningen ($N = 39$), als het Rooms Katholiek Ziekenhuis Groningen ($N = 17$), gedurende de periode van 1 januari 1976 tot en met 31 december 1977.

Tevens omvat de groep het volledige aanbod van patienten met een K.L.C. van het ziekenhuis de Weezenlanden en het Sophia ziekenhuis, beide te Zwolle, gedurende de periode van 1 juli tot en met 31 december 1977 ($N = 6$).

Er waren 2 patienten afkomstig uit het ziekenhuis Beatrixoord te Haren, zij zijn selectief in de serie gekomen en vallen daarom eigenlijk buiten deze studiegroep. Gezien het tijdstip waarop dit vastgesteld werd en het feit dat deze patienten voor wat betreft overleving een middenpositie innamen, zijn zij in de serie gehandhaafd. De totale serie bestaat uit 67 patienten.

Er zijn 3 patienten niet in het verslag opgenomen omdat zij zich hebben onttrokken aan de therapie. Geen van deze 3 patienten is met chemotherapie begonnen. Het betrof allen patienten die afzagen van chemotherapie uit persoonlijke overwegingen. Evaluatie van deze 3 patienten heeft niet plaats gevonden. Aangezien alle 3 patienten behandeld werden in het R.K.Z. Groningen, heeft het verdere beloop van deze patienten zich aan ons gezichtsveld onttrokken.

4.1.1.1. Anamnese, welbevinden

Bij vrijwel elke patient bestonden bij het eerste contact klachten op lichamelijk gebied, met name op het gebied van de longen en de luchtwegen. Dit was ook meestal de reden van verwijzing. In slechts een enkel geval was de patient doorgestuurd door bijvoorbeeld het Consultatie Bureau, zonder lichamelijke klachten,

vanwege afwijkingen op de thoraxfoto. De klachten van de patienten varieerden van algemene klachten zoals malaise en gewichtsverlies tot meer specifieke klachten van de luchtwegen en thorax. Voorbeelden hiervan waren pijn op de borst, hoesten, productie van sputum, al dan niet sanguinolent of andere specifieke pulmonale klachten. Het was opvallend dat de patienten reeds korte tijd na het ontstaan van de klachten ingestuurd werden, bij het merendeel bestonden de klachten niet langer dan een maand.

De gegevens betreffende het welbevinden van de patienten zijn vastgelegd in tabel 5.3. tot en met 5.10.

De leeftijd van de patienten die bepaald werd op het moment dat de therapie begon, liep uiteen van 33 tot 82 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 59,7 jaar (zie tabel 4.1.).

De verdeling naar geslacht van de patientengroep luidde: 5 vrouwen en 59 mannen, dit is 8, respectievelijk 92%. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 52 jaar met een spreiding van 33 tot 73 jaar.

De gemiddelde leeftijd van de mannen was 60,3 jaar met een spreiding van 40 tot 82 jaar.

<i>Leeftijd</i>	<i>aantal patienten</i>
30 t/m 39 jaar	1
40 t/m 49 jaar	8
50 t/m 59 jaar	21
60 t/m 69 jaar	23
70 t/m 79 jaar	10
80 en ouder	1

4.1.1.2. Vroegere ziekten, CARA

De vroegere ziekten zijn vastgelegd in tabel 4.3. Het betreft hier ziekten die niet met het K.L.C. samenhangen en vastgesteld zijn voordat de patient zijn eerste contact met het ziekenhuis in verband met zijn K.L.C. had.

TABLE 4.1 General data of the patients, at the beginning of treatment

TABEL 4.1 Algemene gegevens van de patiënten bij de aanvang van de therapie

Patient no.	M/F	Age	Weight (kg)	Length (cm)	Body surface m ²	Patient no.	M/F	Age	Weight (kg)	Length (cm)	Body surface m ²
1	M	77	64	168	1.73	34	M	56	74	178	1.91
2	M	66	90	183	2.40	35	M	58	69	161	1.73
3	M	54	58	—	—	36	M	54	89	179	2.08
4	M	52	64.5	168	1.74	37	M	54	86	177	2.01
5	M	64	82.5	175	1.94	38	M	50	85	175	1.95
6	M	46	66	170	1.76	39	M	71	74	171	1.86
7	F	44	48	155	1.44	40	M	64	71.5	—	—
8	M	68	71.5	—	—	41	M	61	76	173	1.89
9	M	70	63	177	1.78	42	M	65	75	167	1.84
10	M	54	66	175	1.80	43	M	63	81	179	1.99
11	M	60	67	168	1.76	44	M	71	69	—	—
12	M	58	72	178	1.89	45	M	71	84.5	—	—
13	M	74	80	180	1.99	46	M	64	72.5	—	—
14	M	57	77	179	1.95	47	M	69	53	164	1.56

15	M	67	83	176	1.99	48	M	75	69	163	1.74
16	M	64	70	163	1.75	49	M	59	70	—	—
17	M	58	69	—	—	50	M	58	—	—	—
18	M	59	64	165	1.70	51	M	52	77	179	1.94
19	M	45	66	—	—	52	M	63	67	172	1.78
20	M	40	73.5	—	—	53	M	43	66.5	—	—
21	M	55	62	176	1.76	54	M	44	80	182	2.01
22	M	78	75	—	—	55	F	66	66	170	1.76
23	M	50	67	184	1.87	56	M	61	67	174	1.80
24	M	63	78	176	1.94	57	M	65	80	173	1.83
25	M	65	84	181	2.04	58	M	40	62	178	1.77
26	M	54	51	—	—	59	M	51	82.5	185	2.04
27	M	82	51	164	1.54	60	M	62	76	175	1.91
28	M	70	57	—	—	61	F	73	68.5	162	1.73
29	M	63	72	174	1.86	62	M	50	75	180	1.93
30	F	44	70	165	1.81	63	M	57	75	—	—
31	M	62	67.5	173	1.80	64	M	66	70.5	177	1.87
32	M	68	51.5	168	1.59						
33	F	33	62	166	1.68						

M/F = Male/Female

TABLE 4.3 Former diseases of the patients
TABEL 4.3 Voegere ziekten van de patiënten

Patient no.		Patient no.	
1	vanaf 1960 angina pectoris, 1972 CVA.	33	
2	1970 liesbreuk operatie.	34	1957 penisamputatie; maligniteit.
3		35	1965 + 1967 maagoperatie, ulcus; 1967 thrombosebeen.
4		36	diabetes mellitis.
5	1965, Herpes zoster.	37	
6	± 1940 geelzucht. 1977 trauma.	38	
7		39	myocardinfarct. Adam
8	1967 + 1974 heupoperatie.		Stokes aanvallen:
9	1947 maagresectie, ulcus duodeni, 1970 pleuritis.	40	pacemaker.
10	1961 galblaasoperatie.	41	2 × myocardinfarct, 2 × ulcus duodeni, gekuurd.
11	diverse malen blaaspoliep extractie.	42	2 × pyelonefritis.
12	1930 geelzucht.	43	boezemfibrilleren, angina pectoris; 1974 excisie huid-carcinoom.
13	1952 maagresectie, ulcus duodeni.	44	1934 + 1969 ulcus ventriculi, gekuurd; 1970 maag-resectie.
14	boezemfibrilleren. 1969, lobectomie: geen maligniteit.	45	1950 maagoperatie, ulcus; 1970 operatie blaascarcinoom; vanaf 1976 M. Parkinson.
15		46	1972 apoplexie.
16		47	1970 angina pectoris, maagoperatie, ulcus.
17	1960 nierstenekoliek.	48	diabetes mellitis.
18	1941 ulcus duodeni vastgesteld, 1960 liesbreukoperatie, R.	49	maagulcus vastgesteld.
19	diabetes mellitus.	50	1970, 1973 operatie liesbreuk Li + R; 1976 ulcus ventriculi.
20		51	prostatitis.
21	1973 liesbreukoperatie, varicesoperatie benen.	52	
22	1957 nierstenen, 1957, 1972 maagoperatie, ulcus.	53	1954 pneumonie; 1970 liesbreukoperaties.
23	diabetes mellitus.	54	1968 HNP-operatie.
24	1970-1971 4 × operatie H.N.P. 1975 myocardinfarct, 1975 sarcoom resectie Li. arm.	55	diabetes mellitis.
25	1969 pneumonie.	56	1966 HNP-operatie, postoperatief: peroneus-parese Li.
26	1945 trauma oog, 1960 pneumonie.	57	
27	boezemfibrilleren.	58	
28	1970 maagoperatie ulcus; 1971 subduraal haematoom, 1977 galblaasoperatie.	59	rheuma.
29	1971 myocardinfarct.	60	M. Parkinson.
30		61	1970 resectie lipoom hals.
31	1972 myocardinfarct, 1976 prostaatresectie (benigne).	62	
32	1956 maagoperatie, ulcus; 1973 galblaasoperatie.	63	
		64	

Gegevens over de vroegere ziekten zijn voornamelijk verzameld door middel van een gerichte anamnese. Bij de anamnese bleek dat er bij 4 patienten reeds eerder een diagnose maligniteit was gesteld.

CARA kwam in 21 gevallen voor, dit is 32,8% van het totaal. De CARA is gedefinieerd volgens Orie (1961). Bij de vrouwen (5) werd 2x CARA vastgesteld, dit is 40%. Bij de mannen was het aantal 19, dit is 32%. De CARA gegevens zijn vastgelegd in tabel 4.2. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de CARA anamnese en het onderzoek in die richting veelal incompleet was. Voor een deel berust dit op het feit dat spoedig therapie gegeven diende worden, terwijl er soms ook onvoldoende aandacht aan dit aspect is besteed. Voorzover er twijfel bestond aan de diagnose CARA, is dit in tabel 4.2. als \pm genoteerd. Het is dus mogelijk dat het aantal CARA patienten groter is dan hier is aangegeven.

4.1.1.3. Schadelijke factoren

Tot schadelijke factoren worden de rookgewoonten van de patienten gerekend. Gegevens hierover zijn vastgelegd in tabel 4.2. op het moment van opname. Over de periode daarvóór is slechts incidenteel informatie bekend, met name is niet bij alle patienten nagegaan hoelang ze al rookten.

4.1.1.4. Lichamelijk onderzoek

Bij het eerste lichamelijke onderzoek bleken de meeste patienten in een redelijke algemene conditie te zijn. Informatie hierover staat vermeld in tabel 4.1. en 4.4. De afwijkingen bij het lichamelijke onderzoek waren uiteraard meestal ter plaatse van de thorax gelokaliseerd (zie ook paragraaf 4.1.1.8.). Slechts enkele patienten waren op dat moment in een slechte toestand.

TABLE 4.2 Data concerning cara, smoking, and pulmonary function of the patients

TABEL 4.2 Gegevens betreffende cara, roken en longfunctie van de patiënten

										After 25 mg thia- zinamium								After 25 mgthia- zinamium			
Patient no.	Cara + / -	Smoking	I.M.		Standard		Patient no.	Cara + / -	Smoking	I.M.		Standard									
			VC	ESC	VC	ESC	VC	ESC		VC	ESC	VC	ESC	VC	ESC						
1	+	—	3.50	2.18			3.59	2.04	34	—	10	4.05	3.05	4.15	3.30	4.84	3.05				
2	—	10	6.62	3.30	5.70	3.63	4.70	2.91	35	—	25	—	—	—	—	—	—				
3	—	10	—	—	—	—			36	±	25	3.20	2.10	3.20	1.95	4.91	3.19				
4	±	40	3.15	2.40	2.65	2.20	4.10	2.66	37	—	20	4.00	3.20	—	—	4.75	3.09				
5	±	25	3.83	2.54	—	—	4.25	2.67	38	±	+ ?	2.25	1.25	—	—	4.65	3.02				
6	—	+ ?	—	—	—	—			39	—	8 S	3.80	2.20	—	—	3.90	2.30				
7	—	—	2.95	2.15	—	—	3.06	2.17	40	±	15	—	—	—	—	—	—				
8	—	10	—	—	—	—			41	+	25	4.00	1.70	—	—	4.22	2.66				
9	—	10	4.50	2.60	—	—	4.10	2.50	42	±	15	2.70	1.70	2.85	1.80	3.39	2.03				
10	±	25	3.83	2.30	—	—	4.35	2.91	43	+	20	3.45	1.60	—	—	4.47	2.82				
11	±	14	3.70	2.40	—	—	3.79	2.46	44	—	30	—	—	—	—	—	—				
12	±	—	4.20	2.40	—	—	4.59	2.98	45	—	+ ?	—	—	—	—	—	—				
13	—	5.65	4.49	3.08	—	—	4.54	2.63	46	—	15	3.75	2.50	—	—	3.76	2.33				
14	+	—	2.30	0.90	—	—	4.76	3.05	47	—	P + 7 S	—	—	—	—	—	—				
15	+	+ ?	2.60	1.75	2.60	1.88	4.15	2.49	48	+	18	2.03	1.05	—	—	3.29	1.87				
16	—	6 S	2.85	1.75	—	—	3.47	2.19	49	+	10	—	—	—	—	—	—				
17	—	20 S	—	—	—	—			50	—	+ ?	3.50	2.50	—	—	4.70	3.10				
18	—	5	3.88	2.24	—	—	2.69	2.40	51	—	20	4.89	3.54	—	—	4.86	3.70				
19	+	50	—	—	—	—			52	—	15	4.10	2.75	—	—	4.13	2.60				
20	+	25	4.50	3.50	4.60	3.50	4.49	3.10	53	—	10	5.15	3.60	—	—	4.83	3.43				
21	±	50	2.20	1.81	2.36	1.90	4.75	3.09	54	+	8	4.70	3.10	4.70	3.21	5.10	3.31				
22	—	10	—	—	—	—			55	+	20	1.80	1.00	—	—	3.54	2.19				
23	—	+ ?	—	—	—	—			56	+	35	2.70	1.58	—	—	4.24	2.71				
24	±	2 S	3.52	2.39	—	—	4.61	3.13	57	+	+ ?	3.88	2.49	3.99	2.50	3.96	2.49				
25	+	20	3.80	2.45	—	—	4.63	2.87	58	±	20	4.20	2.05	4.50	2.35	4.84	3.05				
26	+	20	3.00	1.35	—	—	3.90	2.50	59	+	P + S?	3.75	1.91	3.99	1.88	4.77	3.10				
27	+	2 S	2.55	1.01	—	—	3.65	2.04	60	—	+ ?	2.00	1.80	2.10	1.80	4.30	2.79				
28	±	25	—	—	—	—			61	+	30	2.45	1.57	2.51	1.73	2.95	1.92				
29	+	20	4.00	2.44	3.79	2.58	4.34	2.78	62	—	15	5.10	3.40	—	—	5.00	3.25				
30	—	10	—	—	—	—			63	—	15	—	—	—	—	—	—				
31	+	12	3.56	2.37	—	—	4.27	2.69	64	±	25	3.77	1.77	3.95	1.98	4.35	2.57				
32	+	8	2.23	1.04	—	—	3.70	2.18													
33	±	—	2.61	2.56	2.56	2.16	3.78	2.76													

Smoking — = Number of cigarettes a day

Roken — = Aantal sigaretten per dag

—S = Number of cigars a day

Aantal sigaren per dag

—P = Number of pipes a day

Aantal pijpen per dag

Pulmonary function = Vital capacity (V.C.) and forced expiratory volume (E.S.C.) in litres B.T.P.S., before and ¾ hour after 25 mg thiazinamium I.M.

Longfunctie = Vitale capaciteit (V.C.) en één seconde waarde (E.S.C.) in liters B.T.P.S., vóór en ¾ uur na 25 mg thiazinamium I.M.

Cara +, —, ± = Cara present (+), absent (—), or not established (±)

Cara +, —, ± = Cara aanwezig (+), niet vastgesteld (—) of dubieus aanwezig (±)

4.1.1.5. Laboratorium gegevens

De laboratorium gegevens die bij de aanvang van de therapie werden vermeld staan in tabel 4.9. Enkele opvallende aspecten hiervan worden ter sprake gebracht:

De bezinking bleek in een aantal gevallen lager dan 15 mm te zijn, dit kwam voor bij 15 patienten.

Vele patienten hadden een te laag Hb gehalte van het bloed. Een leucocytengetal van meer dan 10.000 per/mm³ was aanwezig bij 9 patienten.

Het thrombocytengetal was steeds normaal.

Verhoogde waarden van AF, en/of SGOT, SGPT, en LDH werd vastgesteld bij 32 van de 62 patienten, dit is 52%. Bij 2 patienten zijn de eerder genoemde waarden niet bepaald aan het begin van de behandeling.

Abnormale waarden van serum Calcium of Fosfaat kwamen niet voor. Opgemerkt dient te worden dat deze waarden niet bij alle patienten bepaald werden. Slechts bij 1 patient werd een verlaagd serum Natrium gevonden (patient nr. 19).

Urinezuur-waarden bleven binnen normale grenzen, evenals ureum- en creatinine-waarden.

Het sputum-Gram preparaat vertoonde bij 6 patienten bacterien bij microscopisch onderzoek, waardoor aanwezigheid van een bacteriele luchtweginfectie aangenomen werd.

4.1.1.6. Paraneoplastische syndromen

Het onderzoek naar het voorkomen van paraneoplastische syndromen is slechts summier gebeurd en wel alleen op grond van anamnestiche aanknopingspunten in die richting.

Op grond van het klinisch beeld en laboratorium bevindingen werd bij 1 patient het syndroom van de inappropriate ADH-secretie vastgesteld (Bartter 1967).

Andere paraneoplastische syndromen zijn niet vastgesteld.

4.1.1.7. Longfunctie gegevens

Enige gegevens over de longfunctie van de patient zijn vermeld in tabel 4.2. Deze gegevens zijn niet altijd compleet omdat het

TABLE 4.9 Laboratory data of the patients, before starting treatment

TABEL 4.9 Laboratoriumgegevens van de patiënten, vóór de aanvang van de therapie

Patiënt no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. BSE	74(+)	120(+)	22(+)	11	6	80(+)	31(+)	25(+)	16(+)	13	12	84(+)
2. HB	10.1(-)	12.0(+)	11.1(-)	13.9	13.1	11.9(-)	12.7	15.3	12.3	15.3	15.0	14.2
3. Leuc.	6.3	6.8	9.2	8.4	4.5	10.2	8.4	8.3	6.6	6.4	7.1	9.3
4. Thr.	411	360	338	274	187	498	175	184	244	240	341	425
5. A.F.	123(+)	35	98	123(+)	64	180(+)	235(+)	144(+)	67	101	80	91
6. S.G.O.T.	14	2	30	56(+)	23	146(+)	60(+)	23	21	27	24	26
7. S.G.P.T.	24	10	35(+)	44(+)	19	24	91(+)	12	6	6	12	12
8. S.L.D.H.	430(+)	198(+)	316(+)	239(+)	368(+)	4120(+)	>500(+)	276(+)	207	243(+)	221	294(+)
9. Ca.	9.5	8.8	—	9.3	8.9(-)	9.4	9.7	9.6	9.1	9.1	9.0	9.9
10. P.	3.1	3.8	—	3.4	3.4	3.0	3.0	3.3	2.8(-)	3.4	3.4	3.8
11. Na.	137	138	140	138	136	134	136	138	140	140	137	141
12. K.	5.5(+)	4.1	4.3	4.1	4.8	5.3(+)	3.4(-)	4.5	4.9(+)	4.5	4.6	4.3
13. Ur.	61(+)	—	57(+)	32	33	30	34	41	27	30	29	57(+)
14. Cr.	1.4(+)	7.9	1.1	0.6	0.9	1.0	0.8	1.0	0.8	1.0	0.9	1.1
15. Ur.z.	7.9(+)	—	7.9(+)	4.4	4.4	—	4.7	—	—	4.9	4.2	5.9(+)

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
11	72(+)	40(+)	31(+)	26(+)	50(+)	40(+)	65(+)	116(+)	88(+)	77(+)	18(+)	72(+)	16(+)
14.6	11.3(-)	14.7	12.6	10.2(-)	9.4(-)	11.1	13.4	13.8	11.8(-)	12.1	13.7	15.3	14.3
10.0	5.3	2.8	3.8	9.6	7.7	16.0	8.2	131	85	175	60	57	59
155	357	292	228	277	135	182	196	392	340	392	126	162	248
78	40	—	83	119	72	94	67	27	156(+)	36	87	79	152(+)
17	22	—	20	20	21	40	27	15	23	8	19	44(+)	9
12	35(+)	—	16	49(+)	33(+)	45(+)	27	20	33	11	16	69(+)	8
199	540(+)	—	267(+)	459(+)	206	640(+)	167	400(+)	208	200	203	399(+)	132
9.0	—	—	—	9.7	9.6	10.9	—	9.6	8.8(-)	8.8(-)	—	—	9.0
2.3(-)	—	—	—	3.7	2.5	4.2	—	2.0	2.7	2.3	—	—	2.8
138	136	—	140	142	137	119(-)	143	139	136	—	138	141	141
4.7	3.2(-)	—	4.5	4.5	3.2(-)	3.3(-)	4.4	5.0(+)	4.9(+)	—	4.7	4.0	4.5
40	21	—	23	40	31	34	27	37	44(+)	28	34	57(+)	41(+)
1.1	0.8	—	1.1	1.0	0.7	0.9	0.9	1.0	0.8	0.9	1.0	0.9	0.7
3.3	—	—	5.1	4.8	2.4	3.8	5.1	4.5	3.3	3.3	6.4	5.5	—

27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
18(+)	12	90(+)	68(+)	63(+)	64(+)	16(+)	11	40(+)	6	35(+)	45(+)	16(+)	50(+)
15.1	11.1(-)	13.4	9.3(-)	13.9	8.5(-)	14.7	12.6	13.7	14.2	13.7	13.9	13.4	14.4
100	128	12(-)	91	111	70	56	58	60	73	99	102	39	49
201	560	225	399	229	365	330	230	190	293	250	434	135	154
63	80	88	—	109	69	21	83	95	26	77	24	68	74
29	30	17	14	12	27	—	20	22	4	20	—	18	13
9	40(+)	6	7	51(+)	13	—	22	14	1	30	—	14	10
333(+)	272(+)	154	151	146	256(+)	—	218	253(+)	194	187	460(+)	299(+)	255(+)
—	8.7(-)	9.2	9.4	9.4	8.3(-)	—	—	8.6(-)	—	—	—	9.1	—
—	3.4	2.3	4.5	2.6	2.9	—	—	2.5	—	—	—	2.0	—
139	133	138	140	144	133	—	141	139	145(+)	138	—	139	140
3.9	4.5	4.9	4.7	4.6	4.7	—	4.1	4.1	4.7	4.4	—	3.9	4.3
40	41(+)	42(+)	23	26	30	—	21	35	45(+)	28	—	27	23
0.8	0.9	1.0	0.8	1.2	0.8	1.8	0.8	1.3	1.2	0.9	—	1.0	0.9
4.7	5.5	6.3(+)	4.9	4.7	3.8	—	—	5.7	—	7.1(+)	—	4.8	—

41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
71(+)	34(+)	18(+)	47(+)	112(+)	22(+)	31(+)	8	28(+)	4	4	6	3	4
12.2	14.6	14.7	12.0	13.9	12.3	14.8	13.0	15.4	14.6	14.2	13.7	14.6	17.1(+)
84	83	42	86	172	48	106	51	72	59	55	51	59	65
252	249	225	265	535	242	298	154	325	248	212	251	202	342
105	—	62	115	370(+)	12	37	95	39	36	70	76	103	24
19	26	18	21	94(+)	24	20	17	14	16	18	17	23	18
15	20	14	20	91(+)	15	5	9	7	8	23	18	30	14
188	545(+)	185	300(+)	262(+)	215	233	206	214	230	190	184	173	380(+)
9.7	9.8	9.6	9.4	—	—	—	8.5(—)	—	9.0	—	9.3	9.2	9.2
4.4(+)	3.1	2.3	3.5	—	—	—	4.0	—	3.0	—	2.5	2.8	4.4
139	143	140	138	134	141	136	140	136	138	—	136	141	141
5.2(+)	4.5	4.3	4.8	4.6	3.6	5.0	4.5	4.4	3.7	—	4.0	4.1	4.3
33	28	38	89(+)	39	22	34	51	21	17	31	39	29	35
1.0	1.1	1.4(+)	2.3(+)	0.9	1.0	0.9	0.9	0.9	0.7	0.9	0.8	1.1	1.0
6.1	—	5.1	6.6(+)	2.8	6.3	—	5.9	—	—	5.0	3.4	4.7	—

55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
50(+)	70(+)	13	18(+)	35(+)	17(+)	18(+)	54(+)	32(+)	32(+)
11.0(-)	13.4	17.3(+)	14.7	13.3	10.0	9.2	8.6	9.2(-)	8.2(-)
64	61	127	53	73	89	6.1	11.7	6.1	4.6
250	245	385	261	228	230	391	332	250	167
86	92	—	—	114	35	32	46	42	27
21	14	37	—	26	9	9	1	8	4
5	16	24	—	10	8	3	3	5	3
242	197	475(+)	—	359(+)	193	192	187	159	200(+)
8.9(-)	9.0	10.0	—	—	—	9.4	—	—	—
3.4	2.4	3.6	—	—	—	2.0	—	—	—
138	140	—	—	140	144	143	143	140	143
4.3	4.0	—	—	4.1	4.3	4.7	4.8	4.0	4.2
23	29	—	—	40	48(+)	56(+)	58(+)	68(+)	46(+)
0.7	1.0	—	—	1.2	1.0	0.9	0.8	0.7	0.8
5.5	4.5	—	—	—	—	2.4	—	—	—

+ / - : According to the predicted values of the different hospitals; increased (+) or decreased (-)

+ / - : Volgens de normaalwaarden van het betreffende ziekenhuis te hoge, respectievelijk te lage waarden

1. BSE - mm

2. HB - gr./L (m.mol/L)

3. Leuc. - $\times 10^9/L$

4. Thromb. - $\times 10^9/L$

5. A.F. - U/L

6. S.G.O.T. - U/L

7. S.G.P.T. - U/L

8. S.L.D.H. - U/L

9. Ca. - mg %

10. P. - mg %

11. Na. - meq/L

12. K. - meq/L

13. Ureum - mg %

14. Creatinine - mg % (m.mol/L)

15. Urinezuur - mg % (m.mol/L)

longfunctie onderzoek in een aantal gevallen niet mogelijk was tengevolge van de toestand van de patient bij opname. Ook kon in een aantal gevallen vroegtijdig vastgesteld worden dat de patient niet voor operatie in aanmerking kwam, daarom is reeds voordat de diagnose histologisch bevestigd was soms afgezien van uitvoerig longfunctieonderzoek.

4.1.1.8. Tumormanifestaties extrapulmonaal

Bij een aantal patienten zijn, voor de therapie een aanvang nam tumormanifestaties buiten de long vastgesteld. Ze zijn vermeld in tabel 4.4.

In dit verband dient apart te worden vermeld dat bij 13 patienten een vena-cava-superior syndroom gevonden werd.

Bij 7 patienten werd een recurrens-paralyse links vastgesteld, 1 patient had een recurrens-paralyse rechts.

De combinatie vena-cava-superior syndroom en recurrens-paralyse kwam voor bij 2 patienten.

Bij 2 patienten werden ernstige slikklachten als gevolg van oesophagusstenose door tumorweefsel vastgesteld. Een obstructie-pneumonie werd aan het begin van de therapie bij 4 patienten gevonden. Bij 1 patient werd een dwarslaesie, als gevolg van metastatisch tumorweefsel in de wervelkolom alsmede het rug-gemerg vastgesteld.

Tenslotte werd bij 1 patient pleuritis carcinomatosa aangetoond. De gegevens betreffende metastasering in lever, skelet en hersenen staan vermeld in paragraaf 4.1.2.2.

4.1.1.9. Oude thoraxfoto's

Bij alle patienten in de serie is geïnformeerd of eerder thoraxfoto's gemaakt zijn bijvoorbeeld door Consultatie Bureaus, Bureaus voor Bevolkingsonderzoek en het Centraal Bureau voor Keuringen. Indien oude foto's opgespoord konden worden, werden zij ook beoordeeld. Er werd vooral gekeken of er afwijkingen op te vinden waren die retrospectief toegeschreven konden worden aan het later gevonden K.L.C.

De gegevens hierover staan vermeld in tabel 4.6.

Van 44 van de 64 patienten waren eerder gemaakte thoraxfoto's

TABLE 4.4 Data of the patients at first check-up

TABEL 4.4 Gegevens van de patiënten bij eerste controle

Patient no.		Patient no.	
1		28	galblaasoperatie.
2	recurrens paralyse links.	29	haemoptoë, oesophagusstenose.
3	hersenmetastasen.		
4	thoracotomie: inoperabel.	30	
5	pathologische lymphklieren bdz. + supraclaviculair.	31	oesophagusstenose.
6	pathologische lymphklieren R. cervicaal.	32	huidmetastasen. recurrens paralyse links.
7		33	thoracotomie: lobectomie rechter onderkwab.
8	dwarslaesie, wervel-metastasen C7.	34	pneumonie.
9		35	wervelmetastasen Th.9.
10	V.C.S.	36	ribmetastasen.
11		37	haemoptoë.
12	V.C.S.	38	recurrens paralyse links. pleuravocht Li.
13	hoofdpijn (hersenscan negatief).	39	
14	pneumonie.	40	recurrens paralyse rechts.
15	V.C.S.	41	
16	recurrens paralyse links.	42	haemoptoë, levermetastasen.
17	recurrens paralyse links, hersenmetastasen.	43	V.C.S.
18	V.C.S.; peroneus paralyse links.	44	V.C.S.
19	V.C.S.; ADH-hypersecretie; recurrens paralyse links.	45	V.C.S.; levermetastasen.
20	pneumonie; botmetastasen.	46	
21	pleuravocht R.	47	
22	recidief ulcus ventriculi. pleuritis carcinomatosa.	48	V.C.S.
23	pneumonie, thoracotomie: inoperabel.	49	
24		50	V.C.S.; botmetastasen; levermetastasen.
25	haemoptoë, levermetastasen.	51	
26	haemoptoë.	52	
27	haemoptoë; recurrens paralyse L.; V.C.S.	53	
		54	rugklachten, geen metastasen aangetoond.
		55	V.C.S.
		56	
		57	
		58	oesophagusstenose; afsluiting rechter long; V.C.S.
		59	afsluiting rechter bovenkwab.
		60	afsluiting rechter long.
		61	haemoptoë. afsluiting rechter bovenkwab.
		62	
		63	V.C.S.
		64	

TABLE 4.6 Former chest x ray's of the patients

TABEL 4.6 Oude thorax foto's van de patiënten

Pat. no.	A) Last negative x ray	AFW* + / -	B) First positive x ray	AFW* + / -	Interval untill beginning treatment
1	—		— (WAO)	—	—
2	—		—	—	—
3	—		—	—	—
4	07.03.74	—	25.03.76	+	106 w 8 w
5	05.02.74	—	14.01.76	+	108 w 7 w
6	—		22.11.76	—	59 w
7	—		05.76	—	± 26 w
8	—		15.11.76	—	40 w
9	08.08.73	—	28.10.76	+	156 w 12 w
10	21.10.75	—	29.04.77	+	83 w 4 w
11	—	—	14.04.77	+	16 w
12	—		—	—	—
13	—		13.08.76	—	47 w
14	—		—	—	—
15	—		—	—	—
16	—	—	22.09.74	+	82 w
17	—	—	08.76	+	± 22 w
18	13.03.74	—	24.08.76	+	130 w 3 w
19	—	—	01.76	+	± 8 w
20	—		—	—	—
21	—		14.03.75	—	80 w
22	—		17.09.75	—	110 w
23	—		16.06.75	—	110 w
24	—	—	11.75	—	± 13 w
25	—		—	—	—
26	—		11.11.76	+	12 w
27	—		12.01.76	—	52 w
28	—		—	—	—
29	—		22.06.76	—	49 w
30	—		—	—	—
31	—		—	—	—
32	—		—	—	—
33	—		—	—	—

* AFW +/— = afwijkingen wel/niet aanwezig

Pat. no.	A) Last negative x ray	AFW + / -	B) First positive x ray	AFW + / -	Interval untill beginning treatment
34	25.03.76	-	03.11.76	+	32 w 7 w
35	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-
37	-	-	25.06.76	-	41 w
38	-	-	12.08.75	-	109 w
39	-	-	30.07.76	-	56 w
40	-	-	13.05.75	-	84 w
41	-	-	02.76	+	± 7 w
42	-	-	26.03.75	-	58 w
43	-	-	12.75	+	± 18 w
44	-	-	12.11.76	+	104 w
45	-	-	- (65)	-	-
46	-	-	30.09.75	-	38 w
47	-	-	06.11.74	-	107 w
48	10.08.76	-	02.08.77	+	58 w 7 w
49	-	-	08.76	+	± 26 w
50	10.09.76	-	11.08.77	+	58 w 10 w
51	-	-	-	-	-
52	-	-	22.03.77	+	6 w
53	-	-	13.06.77	+	10 w
54	-	-	76	-	? -
55	-	-	-	-	-
56	-	-	30.11.76	-	43 w
57	-	-	-	-	-
58	-	-	02.06.77	-	11 w
59	-	-	19.02.75	+	94 w
60	-	-	06.12.76	-	32 w
61	-	-	13.10.75	-	106 w
62	09.04.76	-	07.04.77	+	10 w
63	-	-	-	-	-
64	-	-	12.06.76	-	57 w

beschikbaar. In 5 gevallen (12,8%) bestonden er inderdaad afwijkingen die mogelijk in relatie konden worden gebracht met het later ontstane K.L.C. De spreiding van de termijn tussen de betreffende foto en het vaststellen van de diagnose K.L.C. was van 22 tot 104 weken. Bij 23 patiënten was eerder geen afwijking

vastgesteld op de foto. De spreiding was hier 13 tot 110 weken. Een oordeel over de groeisnelheid kon niet worden verkregen. De reden was dat de tumor veelal niet goed meetbaar was, ook was door het verschil in grootte van de foto's van het bevolkingsonderzoek en de thoraxfoto's in het ziekenhuis vergelijking niet exact mogelijk.

4.1.2. Stageringsgegevens

Bij de meeste patienten is een volledig stageringsonderzoek verricht. De methode van het onderzoek is beschreven in hoofdstuk 3. De gegevens zijn vastgelegd in tabel 4.5.

Het stageringsonderzoek is incompleet bij 19 patienten. Dit komt omdat bij het eerste onderzoek de complicaties soms zodanig waren dat er direct met de therapie begonnen moest worden, of omdat de vraag betreffende het locoregionaal dan wel gemetastaseerd zijn van het proces al tijdens eerder onderzoek beantwoord was.

4.1.2.1. Histologie

Een histologische diagnose werd verkregen bij 51 patienten (79,7% van het totaal). Dit gebeurde onder meer door middel van mediastinoscopie. Er werd 17x mediastinoscopie verricht, in 12 gevallen was deze positief (71%) (tabel 4.5.).

In 3 gevallen werd een histologische diagnose verkregen door middel van thoracotomie (patienten nr. 4, 23, 33). Bij 1 patient werd de diagnose gesteld door een biopsie van een metastase uit de wervelkolom (patient nr. 8).

Er werd in 7 gevallen een lymphklierbiopsie uitgevoerd. Het betrof in 6 gevallen een supraclaviculaire lymphklierbiopsie, bij 1 patient werd een axillaire lymphklierbiopsie verricht. Alle 7 biopsieën waren positief.

Bij alle overige patienten (28) werd de diagnose gesteld op een biopsie bij de bronchoscopie.

Bij 11 patienten (17,2%) lukte het niet tot een histologische diagnose te komen en moest genoeg genomen worden met een cytologische diagnose. Steeds werd de cytologische diagnose op verschillende preparaten gesteld. Zowel het klinisch beeld

TABLE 4.5 Data on staging of the patients
TABEL 4.5 Stageringsgegevens van de patiënten

Column
Kolom

- 1 Number of the patient
Nummer van de patiënt
- 2-3-4 T-N-M classification (U.I.C.C. 1974)
T-N-M classificatie
- 5 Classification into (intra)-thoracic disease (L) or disseminated disease (M)
Indeling in locoregionale processen (L) of metastaseren op afstand (M)
- 6-7 Crista biopsy (6), mediastinoscopy (7): positive (+) or negative (-)
Crista biopsie (6), mediastinoscopie (7): positief (+) of negatief (-)
- 8-9-10 Bone scan (B), brain scan (BR), and liver scan (L): positive (+), negative (-), or not performed (NV)
Skeletscan (B), hersenscan (BR), en leverscan (L): positief (+), negatief (-), of niet verricht (NV)
- 11 Histologic subtyping (WHO, 1967), or cytologic diagnosis (CYT)
Histologische subtypering (WHO, 1967), of cytologische diagnose (CYT)

Patient no.	T					N			M		L/M	Crista		Mediast.		Scans + / -			Histol. / cyt. diagnosis
	To	Tx	T1	T2	T3	No	N1	N2	Mo	M1		+ / -	+ / -			B	BR	L	
1				x				x	x		L	-	+	-	-	-	-	-	II-2
2				x				x	x		L	-	+	-	-	-	-	-	-2
3				x			x			x	M	NV	NV	-	+	-	-	-	CYT
4				x			x		x		L	-	-	-	-	-	NV	-	-1
5			x					x		x *	L	-	NV	-	-	-	-	-	-4
6				x				x		x	M	+	NV	-	-	-	NV	+	-4
7				x			x			x	M	-	NV	+	-	+	-	+	-1
8				x				x		x	M	+	NV	+	-	-	-	-	-1
9			x				x		x		L	-	-	-	-	-	-	-	-2
10				x				x	x		L	-	+	-	-	-	-	-	CYT
11					x			x	x		L	-	+	-	-	-	-	-	-2
12					x			x	x		L	-	-	NV	-	-	-	-	CYT
13				x			x		x		L	-	-	-	-	-	-	-	CYT
14					x			x		x *	L	-	-	-	-	-	-	-	CYT
15					x			x	x		L	NV	NV	-	-	-	-	-	CYT
16					x		x		x		L	-	NV	-	-	-	-	-	-4
17					x			x		x	M	-	NV	-	-	-	+	-	CYT
18					x			x		x	M	-	NV	-	-	-	-	-	-2

Patient no.	T					N			M		L/M	Crista + / -	Mediast. + / -	Scans + / -			histol. / cytol. diagnose
	To	Tx	T1	T2	T3	No	N1	N2	Mo	M1				B	BR	L	
19					x			x		x	M	-	NV	+	NV	+	-4
20					x			x		x	M	-	+	+	-	NV	-2
21					x			x	x		M	+	NV	-	-	-	-1
22					x		x			x	M	NV	NV	-	-	+	-4
23					x			x	x		L	-	-	-	NV	-	CYT
24				x				x	x		L	-	+	-	NV	NV	-3
25					x			x		x	M	NV	NV	-	NV	+	CYT
26					x			x	x		L	-	+	-	-	-	-3
27					x			x		x	L	NV	NV	NV	NV	NV	-3
28					x		x		x		L	-	NV	-	-	-	-3
29					x			x	x		L	-	NV	-	-	-	-4
30					x	x			x		L	-	-	-	-	-	-1
31					x			x	x		L	-	NV	-	-	-	-1
32				x			x			x	M	-	NV	-	NV	-	-3
33					x	x			x		L	NV	-	-	-	-	-1
34					x	x			x		L	NV	NV	-	-	-	-3
35					x			x		x*	M	-	NV	+	-	-	-2
36					x			x		x	M	-	+	+	-	-	-3
37				x				x	x		L	-	NV	-	-	-	-3
38					x		x		x		L	-	-	-	-	-	CYT
39				x		x			x		L	-	NV	-	NV	-	CYT
40					x			x	x		L	-	NV	-	NV	NV	-1
41					x			x	x		L	-	NV	-	-	-	-4
42					x			x		x	M	-	NV	-	-	+	-3
43					x			x	x		L	NV	NV	-	NV	-	CYT
44					x			x	x		L	NV	NV	NV	-	-	-3
45					x			x		x	M	-	NV	NV	-	+	-4
46				x				x	x		L	-	+	-	NV	-	CYT
47					x			x		x	M	-	NV	-	-	-	-1
48					x			x		x*	L	-	NV	-	-	-	-1
49					x		x		x		L	-	NV	-	-	-	-2
50					x			x		x	M	-	NV	+	-	+	-4
51					x		x		x		L	-	-	-	-	-	-4
52					x			x	x		L	-	+	-	-	-	-3
53				x				x	x		L	-	+	-	-	-	-3
54					x			x		x*	L	-	NV	-	-	-	-1
55					x			x	x		L	-	NV	-	-	-	-3
56				x				x		x*	L	-	NV	-	-	-	-4
57					x		x		x		L	-	-	-	-	-	CYT
58					x			x		x*	M	NV	NV	-	NV	-	-2
59					x			x	x		L	-	NV	-	-	-	-4
60					x		x		x		L	-	NV	-	-	-	-2
61					x		x		x		L	-	NV	-	-	-	-4
62					x			x	x		L	-	NV	-	NV	-	-3
63					x			x	x		L	-	NV	-	-	-	-3
64					x			x	x		L	-	+	-	-	-	-3

alsmede het rontgenologisch beeld waren in overeenstemming met dat van een K.L.C. (zie ook hoofdstuk 2).

Subtypering van de 53 histologische diagnoses leverde het volgende op:

bij 11. patienten bestond een fusiform type (II-1)

bij 10 patienten bestond een polygonaal celtype (II-2)

bij 18 patienten bestond een lymphocyt-achtig celtype (II-3)

14 patienten hadden een celtype uit de restgroep (others II-4)

De classificatie die hier gebruikt is, is volgens de W.H.O. 1967 (pagina 19).

4.1.2.2. T.N.M. Classificatie

De T.N.M. classificatie is bepaald volgens de stageringsgegevens zoals die vermeld zijn in hoofdstuk 3 (tabel 4.5.).

De bevindingen van röntgenonderzoek en mediastinoscopie verschaften meestal de gegevens voor de T. en N. classificatie. Lichamelijk onderzoek, isotopenonderzoek, cristabiopsieën alsmede lymphklierbiopsieën leidden in het algemeen tot de M-classificatie (U.I.C.C. 1974).

Het als locoregionaal dan wel gemetastaseerd typeren van de tumor werd gebaseerd op een differentiatie in de M-classificatie. Bij een M_1 werd de tumor als gemetastaseerd beschouwd. Indien deze M_1 -classificatie echter berustte op supraclaviculaire en/of axillaire lymphkliermetastasen als enige op afstand dan werd de tumor in het kader van dit onderzoek als locoregionaal beschouwd. Dit gebeurde omdat bij de radiotherapie op de thoracale afwijkingen deze gebieden ook in het bestralingsgebied ingepast konden worden.

De bevindingen die tot de T.N.M. classificatie leidden zijn als volgt samen te vatten:

De skeletscan werd positief bevonden in 7 gevallen, dit is 10,9% van het totaal. Steeds volgde verificatie door middel van röntgenonderzoek van de op de skeletscan verdachte haarden.

De hersenscan was positief in 2 gevallen (3,1%).

De leverscan was positief bij 8 patienten (12,5%).

Bij 14 patiënten waren 1 of meerdere isotopenonderzoeken positief (21,9%).

De overige beoordelingen bij patiënten waren:

a pathologische lymfomen in de hals, 2x (47, 58).

b huidmetastasen 1x (32).

c metastasen in de cervicale wevelkolom met compressie van het ruggemerg, 1x (8).

d cristabiopsie, deze was in 3 gevallen positief (6, 8, 21).

Opgemerkt dient te worden dat de cristabiopsien alleen histologisch beoordeeld zijn en vrijwel nooit deppreparaatjes zijn gemaakt.

Uit deze bevindingen blijkt dus dat 19 patiënten (29,7%) metastasen op afstand hadden, terwijl de overige 45 (70,3%) loco-regionale processen vertoonden.

4.2. CONTROLE GROEPEN

4.2.1. „oude patientengroep”

Deze groep betrof het volledige aanbod van patiënten in de periode van 1 januari 1972 tot en met 31 december 1975 van de afdeling longziekten, interne kliniek, Rijks Universiteit te Groningen (zie tabel 4.7.), waarbij de diagnose K.L.C. werd gesteld.

Bij 33 patiënten kon een histologische diagnose worden verkregen in 4 gevallen moest genoeg worden genomen met een cytologische diagnose (11%). Blijkens de gegevens van tabel 4.7. zijn tenminste bij 16 patiënten metastasen op afstand aangetoond (43%).

4.2.1.1. Samenstelling

De groep bestond uit 37 patiënten, 36 mannen en 1 vrouw. De leeftijd varieerde van 42 tot 74 jaar. De gemiddelde leeftijd bedroeg 59,7 jaar.

TABLE 4.7 Previously treated patients: staging and histology

TABEL 4.7 Oude patiënten groep: staging en histologie

Pat. no.	Scanning of			Mediastinoscopy			Crista biopsy	Remaining staging data	Histology cytology
	liver	brain	bone	+	-	not done			
1	neg.	neg.	-	×			neg.		II-3
2	-	-	-	×			neg.	Huidmetastasen	II-3
3	-	neg.	pos.		×	-	-	Wervelmetastasen	II-4
4	-	-	-		×	-	-	V.C.S.-syndroom. oesophagusstenose	II-3
5	neg.	neg.	-		×		neg.	Thoracotomie: inoperabel	II-3
6	-	-	neg.		×	-	-		II-4
7	-	-	neg.	×		-	-		II-3
8	-	-	-		×	-	-	Thoracotomie: inoperabel	II-3
9	neg.	-	-		×	neg.	-	Recurrens paralyse L.	II-3
10	neg.	-	-		×	-	-	Carinapunctie: positief	II-3
11	pos.	-	-		×	-	-		II-4
12	-	-	-		×	-	-		II-4
13	neg.	neg.	-	×		neg.	-	I lypophyse proces E.C.I	II-3
14	-	neg.	-		×	-	-	Thoracotomie: inoperabel	II-4
15	pos.	-	-		×	-	-		II-3
16	neg.	-	-			pos.	-	Pathologisch lymphoom. supraclaviculair	II-1
17	-	-	-		×	-	-	Carinapunctie: positief	II-3
18	-	-	-		×	-	-		II-3
19	neg.	pos.	neg.	×		neg.	-		II-3
20	-	-	-		×	-	-	Thoracotomie: inoperabel	II-3
21	neg.	-	-	×		-	-		II-3
22	-	-	-		×	-	-	Carinapunctie: positief	II-3
23	neg.	-	-		×	-	-		II-3
24	neg.	-	pos.		×	-	-	Pleuritis carcinomatosa	II-3
25	pos.	-	-		×	-	-	Recurrens paralyse L.	II-4
26	pos.	-	-		×	pos.	-		II-3
27	pos.	neg.	-	×		-	-		II-3
28	neg.	-	-		×	-	-		II-3
29	pos.	-	-		×	-	-		II-3
30	-	-	-	×		pos.	-	V.C.S.-syndroom	II-3
31	pos.	neg.	-		×	-	-	Schedeldakmetastasen	cytol. d.
32	neg.	-	-		×	-	-	V.C.S.-syndroom	cytol. d.
33	neg.	neg.	-		×	-	-		cytol. d.
34	pos.	-	pos.			-	-		cytol. d.
35	-	-	-		×	-	-	Pathologische lymphomen hals, vergrote lever	II-3
36	-	-	-		×	-	-	Pathologische lymphomen hals	II-3
37	-	-	-		×	-	-		II-3

4.2.1.2. Overige gegevens

Aangezien de „oude patientengroep” niet volgens een vast protocol is gestageerd, varieert de mate van staging aanzienlijk van patient tot patient. In een enkel geval ontbreken zelfs alle gegevens betreffende de staging.

De bevindingen betreffende de histologische of cytologische diagnose zijn eveneens vastgelegd in tabel 4.7. De subtypering luidt als volgt:

1 patient had een fusiform celtype (II-1)

26 patienten hadden een lymphocytachtig celtype (II-3)

6 patienten hadden een celtype uit de restgroep (others II-4)

Bij de overige 4 patienten werd uitsluitend een cytologische diagnose vastgesteld.

Ook hier is de classificatie gebruikt volgens de W.H.O. 1974 (pagina 19.).

4.2.2. Overige groepen

In 3 publicaties worden patienten met een K.L.C. behandeld met gebruikmaking van dezelfde cytostatica als in de eigen serie. Het betreft publicaties van Choi (1976), Nixon (1975) en Wittes (1977).

Vergelijking van deze groepen en de eigen groepen is op de volgende punten mogelijk: histologie, staging en therapie. Een histologische diagnose is in alle drie de publicaties voor iedere patient gesteld. Alleen Choi vermeldt in een aantal gevallen ook een cytologische diagnose te hebben geaccepteerd indien deze bij herhaling was gesteld.

Alleen in het artikel van Choi en van Nixon worden de patienten na de staging ingedeeld in locoregionale processen en metastasen op afstand. Bij alle patienten van Choi en Nixon wordt radiotherapie in het kader van de therapie toegediend, bij de patienten van Wittes is in een enkel geval vooraf, of bij progressie van de tumor radiotherapie toegediend (zie tabel 4.8.).

Zoals te zien is in tabel 4.8. hanteren Choi, Nixon en Wittes niet alleen dezelfde cytostatica, maar ook in grote lijnen dezelfde doseringen. Alleen de tijdstippen van de toediening van de cytostatica verschillen soms.

TABLE 4.8 Treatment design of Choi, Nixon, Wittes, and own design

TABEL 4.8 Behandelingsschema van Choi, Nixon, Wittes + eigen schema

Behandelingsschema	Choi	tijden	Nixon	tijden	Wittes	tijden	Eigen schema	tijden
Chemotherapie, 1e regime	Dosis in mg/m ²	dag	Dosis in mg/m ²	dag	Dosis in mg/m ²	dag	Standaarddosis	dag
Cyclophosphamide	500-650	IV 1 + 8	500-650	IV 1 + 8	600	IV 1 + 8	1000	IV 1 + 8
Vincristine	1.4	IV 1 + 8	1.4	IV 1 + 8	1.5	IV 1 + 8	1.5	IV 1 + 8
Procarbazine	100	P.O. 3 t/m 12	100	P.O. 3 t/m 12	100	P.O. 1 t/m 14	150	P.O. 1 t/m 10
Prednison	40 (kuur 1 + 4)	14 dg.	40 (kuur 1 + 4)	14 dg.				
	P.O.		P.O.					
Duur van elke kuur	28 dagen		28 dagen		28 dg. - 1e jr. 56 dg. - 2e jr.		28 dagen	
Alternatief/2e regime chemotherapie	geen		meestal: methotrexaat		soms: cyclophosphamide alleen		II: CCNU MTX III: VP 16-213	
Radiotherapie	Dosis 3500-5000 RAD	3-5 w	Dosis vooraf aan chemotherapie 3 × 120 RAD per dag max. 2800-3200 RAD		Dosis vooraf of na progressie geen dosering genoemd		Dosis na 2 kuren, na gebleken respons 150 R per dag max. 3000 R op prim. tumor 1000 RAD extra	
Duur gehele therapie	6 maanden		niet bekend		2 jaar		2 jaar remissie-periode minimaal 1 jaar	

Choi en Nixon passen soms prednison toe naast de cytostatische therapie.

De behandeling van Choi duurt slechts 24 weken.

Deze verschillen in aanmerking genomen blijft over ter vergelijking bij de patiënten populatie van Choi:

chemotherapie + radiotherapie: 17 patiënten met locoregionale processen en 22 patiënten met metastasen op afstand.

Bovengenoemde patiënten zijn voor wat betreft de therapie gedurende de eerste 6 maanden vergelijkbaar. Daarna beeindigt Choi de behandeling en is vergelijking niet meer mogelijk. Het blijkt dat de verhouding locoregionaal tot gemetastaseerd bij Choi anders ligt dan in de eigen serie.

Van de patiëntengroep van Nixon zijn vergelijkbaar:

15 patiënten die behandeld zijn met chemotherapie en radiotherapie. Deze groep bestond uit 11 patiënten met locoregionale processen en 4 patiënten met metastasen op afstand.

De verhouding tussen locoregionaal en gemetastaseerd, is ongeveer gelijk aan die in de eigen groep. Een punt van verschil is dat Nixon ook bij de groep met metastasen op afstand radiotherapie toepast op de thoracale afwijkingen. Dit maakt vergelijking niet mogelijk van de 4 patiënten met metastasen op afstand en de patiënten uit de eigen groep met metastasen op afstand.

De patiëntengroep van Wittes waarmee vergeleken wordt bestaat uit 11 patiënten die behandeld zijn met chemotherapie.

Een indeling naar locoregionaal of gemetastaseerd is uit de gegevens van Wittes niet terug te vinden. Door gebrek aan informatie betreffende de patiënten is de groep van Wittes slechts ten dele vergelijkbaar met de eigen groep.

4.3. SAMENVATTING

Beschreven is de eigen patientengroep, de samenstelling daarvan, stageringsgegevens, alsmede de histologische diagnose. Ook is een controlegroep beschreven. Het betreft hier patienten uit de periode van 1 januari 1972 tot en met 31 december 1975, behandeld door de longafdeling van de interne kliniek van Rijks Universiteit te Groningen, genoemd „oude patientengroep”.

Tevens zijn 3 patientengroepen vergeleken, die elders zijn behandeld met ongeveer gelijke regimes cytostatica en zich het minst slecht voor vergelijking leenden. De „oude patientengroep” is vergeleken om het huidige regime van de behandeling van een K.L.C. te toetsen aan de behandelingswijze van voor die tijd.

Vergelijkingen met de 3 groepen van elders kan slechts ten dele plaats vinden, aangezien informatie hierover voor een deel ontbreekt en voor een ander deel niet goed vergelijkbaar is met die van de eigen groep. Voor zover vergelijking mogelijk is wordt dit vermeld in hoofdstuk 5.

RESULTATEN VAN DE THERAPIE

5.1. STUDIEGROEP

De eigen patienten, 64 in totaal kregen allen intermitterende doses chemotherapie toegediend. Indien locoregionale processen aanwezig waren volgde in tweede instantie vrijwel altijd radiotherapie. Patientten met aangetoonde metastasen op afstand werden in het algemeen niet bestraald tenzij een vitale indicatie aanwezig was.

5.1.1. Doseringen van de therapie

5.1.1.1. Doseringen van de chemotherapie

De dosering van de verschillende cytostatica die zijn toegediend, zijn vastgelegd in tabel 5.2. en 5.4.

De doses zijn uitgedrukt als percentages van de dosis, die tijdens de behandelingsperiode voorgesteld was in het protocol. Dat men veelal niet tot deze dosering is gekomen, berust eensdeels op aanpassing van de doses bij gestoorde waarden van leucocyten en trombocyten, anderdeels op verschillen tussen patientten in de mate waarin één of meer cytostatica werden verdragen.

5.1.1.2. Doseringen van de radiotherapie

De radiotherapie op de primaire tumor is op enkele uitzonderingen na geheel volgens de richtlijnen van het protocol toegediend, de dosering daar vermeld zijn steeds aangehouden. Een uitzondering op deze regel vormden de patientten nr. 23, 36 en 48. Hier werd de radiotherapie, die gegeven was op grond van de ernstige complicaties, in verband met de slechte algemene toestand van de patientten voortijdig gestaakt.

Table 5.2. Chemotherapy dosages of patients with an (intra-)thoracic process.

Tabel 5.2. Chemotherapiedoseringen van patienten met locoregionale processen.

Patient no.	Doses expressed as percentage of planned dosage					
	CF	VCR	PCB	CCNU	MTX	EPI
51	93	93	92	71	66	—
41	70	67	61	62	80	—
43	56	41	67	65	50	—
54	77	77	54	100	70	100
9	67	67	67	60	28	—
49	89	95	93	75	70	—
34	61	57	47.5	100	80	—
63	100	89	100	75	75	100
57	67	72	71	50	50	75
24	40	40	43	100	86	—
29	100	75	100	50	40	—
23	90	87.5	67	100	100	—
37	100	100	100	100	90	—
16	100	100	100	61	100	70
30	100	100	100	81	79	80
62	92	92	92	—	—	—
10	54	55.5	67	—	—	—
13	91	85	100	100	73	—
28	92	92	99	100	90	100
39	70	70	56	—	—	—
46	94	88	94	100	100	—
38	100	100	100	86	86	100
64	67	67	67	53	56	—
4	100	100	83	100	100	100
40	55.5	83	92	—	—	—
60	80	80	80	67	60	—
15	100	85	60	100	100	50
14	86	57	81	100	100	—
56	75	75	100	100	67	—
12	100	100	100	100	100	100
33	66	66	17	—	—	—
27	37.5	50	67	—	—	—
2	100	100	100	100	90	—
44	67	67	83	—	—	—
26	50	50	50	—	—	—
5	66	59	75	—	—	—
61	78	83	100	100	100	—
11	100	100	100	100	100	—
31	100	100	100	—	—	—
48	80	80	80	—	—	—
1	50	100	0	—	—	—
59	78	62.5	67	—	—	—
52	70	69	68	—	—	—
55	72	53	53	—	—	—
53	100	100	100	—	—	—

Table 5.4. Chemotherapy dosages of patients with extrathoracic metastasen.

Tabel 5.4. Chemotherapiedoseringen van patienten met metastasen op afstand.

Patient no.	Doses expressed as percentage of planned dosage					
	CTX	VCR	PCB	CCNU	MTX	EPI
7	50	50	100	52	51	—
42	100	100	100	75	75	71
25	100	77	100	100	100	47
47	100	93	72	58	83	55.5
20	92	93	100	100	100	—
35	93	83	100	75	75	—
36	100	100	100	100	80	83
17	83	83	100	100	100	67
6	100	100	100	100	100	—
8	75	75	67	—	—	—
22	50	100	100	67	100	—
18	67	67	67	—	—	—
19	100	100	100	—	—	—
3	33	50	33	—	—	—
21	80	80	80	—	—	—
50	100	100	100	100	40	—
45	33	50	67	—	—	—
32	100	100	100	—	—	—
58	89	89	33	100	100	—

5.1.2. Resultaten bij de groep met locoregionale processen

5.1.2.1. Response na 2 kuren chemotherapie volgens regime I

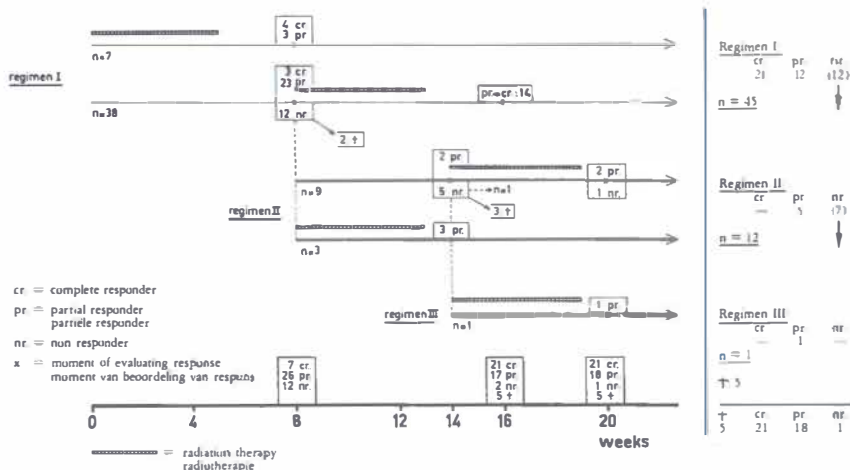
De response "in eerste instantie" bij de patienten met locoregionale processen is weergegeven in figuur 5.1. Hiermee wordt bedoeld de response gedurende de eerste behandelingsfase van ongeveer 20 weken. Alle 45 patienten met locoregionale processen zijn begonnen met chemotherapie volgens regime I.

Na 2 kuren chemotherapie volgens regime I werd de response bij deze patienten bepaald. Daar waar de response niet goed te beoordelen was, werd een maand langer chemotherapie toegediend, daarna werd opnieuw de response beoordeeld.

Het uitstel werd in een aantal gevallen veroorzaakt door het extra röntgenonderzoek, dat nodig was voor de bepaling van de response.

De gegevens betreffende de response van elke patient apart, zijn vastgelegd in tabel 5.1.

Fig. 5.1. First response of 45 patients with (intra-)thoracic disease.
Response in 1e instantie bij 45 patienten met locoregionale processen.



Bij 38 patienten kon de response worden bepaald na 2 kuren chemotherapie volgens regime I, dus voorafgaande aan het begin van de radiotherapie. Bij 7 patienten werd direct met radiotherapie begonnen op grond van een lokale indicatie en was de bepaling van de response op basis van chemotherapie alleen derhalve niet mogelijk. Bij deze laatste groep werd de response bepaald na het beëindigen van de radiotherapie.

De resultaten bij de groep van 38 waren als volgt:
 een complete response (CR) werd vastgesteld bij 3 patienten (7,9%), een partiële response (PR) werd vastgesteld bij 23 patienten (60,5%).
 12 Patienten bleken non-responder (NR) op regime I (31,6%).

5.1.2.2. Response na radiotherapie

Radiotherapie werd toegediend nadat de response op regime I was vastgesteld. 26 Patienten behoorden tot de groep van responders (CR + PR).

Table 5.1. Treatment results of patients with an (intra-)thoracic process.

Tabel 5.1. Therapieresultaten bij patiënten met locoregionale processen.

patients	Duration of chemotherapy regimen			Response regimen/after								Duration of response regimen		
	I	II	III	I	weeks	I+rad	weeks	II	weeks	III	weeks	I	II	III
51	56	40	—	PR	8	CR	14	(CR)	—	—	—	42	35	—
41	60	44	—	PR	8	CR	13	(CR)	—	—	—	42	40	—
43	64	33	—	—	—	CR	14	(CR)	—	—	—	50	40	—
54	56	10	18	PR	8	CR	13	NR	—	PR	5	42	—	12
9	72	8	—	PR	11	PR	16	NR	—	—	—	41	—	—
49	38	32	—	PR	12	PR	—	NR	—	—	—	26	—	—
34	61	6	—	PR	14	CR	19	NR	—	—	—	43	19	—
63	38	24	6	—	—	CR	5	(CR)	—	NR	—	30	24	—
57	33	24	8	PR	12	CR	17	NR	—	NR	—	16	—	—
24	39	14	—	PR	12	PR	—	(PR)	—	—	—	27	13	—
29	48	12	—	PR	6	CR	11	NR	—	—	—	37	—	—
23	47	10	—	PR	9	CR	14	NR	—	—	—	27	—	—
37	27	38	—	NR	8	PR	19	(PR)	—	—	—	—	27	—
16	8	39	7	NR	8	PR	17	PR	14	NR	—	—	22	—
30	14	27	12	NR	8	PR	14	PR	14	PR	—	—	13	6
62	50	—	—	PR	13	CR	18	—	—	—	—	26	—	—
10	49	—	—	PR	—	PR	5	—	—	—	—	33	—	—
13	22	26	—	PR	9	PR	—	PR	—	—	—	13	22	—
28	24	18	3	PR	8	PR	13	PR	—	NR	—	11	6	—
39	19	—	—	PR	8	PR	—	—	—	—	—	11	—	—
46	34	9	—	PR	8	CR	13	NR	—	—	—	19	—	—
38	9	14	18	NR	—	PR	—	PR	—	PR	—	—	14	12
64	11	30	—	NR	—	PR	3	PR	—	—	—	—	27	—
4	8	18	11	—	—	NR	—	NR	—	PR	—	—	—	9
40	37	—	—	CR	4	CR	—	—	—	—	—	30	—	—
60	10	18	—	CR	8	CR	—	CR	—	—	—	2	8	—
15	21	6	8	—	—	PR	5	NR	—	NR	—	15	—	—
14	29	5	—	PR	8	CR	13	NR	—	—	—	14	—	—
56	24	10	—	NR	—	—	—	NR	—	—	—	—	—	—
12	13	7	13	—	—	PR	5	NR	—	PR	—	8	—	3
33	32	—	—	CR	0	—	—	—	—	—	—	30	—	—
27	31	—	—	—	—	PR	5	—	—	—	—	25	—	—
2	8	12	—	NR	—	—	—	NR	—	—	—	—	—	—
44	25	—	—	—	—	CR	5	—	—	—	—	7	—	—
26	24	—	—	PR	8	—	—	—	—	—	—	12	—	—
5	18	—	—	PR	8	(PR)	—	—	—	—	—	10	—	—
61	12	4	—	NR	—	—	—	NR	—	—	—	—	—	—
11	8	6	—	NR	—	—	—	NR	—	—	—	—	—	—
31	9	—	—	—	—	CR	5	—	—	—	—	4	—	—
48	5	—	—	NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1	4	—	—	NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
59	10	106+	—	PR	4	CR	9	(CR)	—	—	—	—	106+	—
52	95+	—	—	PR	8	CR	13	—	—	—	—	82+	—	—
55	70+4+	—	17	PR	8	CR	13	—	—	NR	—	53	—	—
53	21+8	33	15	PR	8	CR	1	(CR)	—	—	—	—	—	—

R), (PR) = Good responder, switched to regimen II because of side effects.

Nadat radiotherapie was toegediend, verbeterden 14 patienten van PR naar CR, 9 patienten bleven PR. 3 Patienten behoorden al tot de PR-groep omdat zij in eerste instantie bij het beginnen van de chemotherapie direct radiotherapie toegediend kregen (zie ook figuur 5.1.).

Er resteerden 12 patienten die NR waren op regime I. Bij deze patienten werd regime II toegediend. 3 Patienten kregen op vitale indicatie gelijktijdig aanvullende radiotherapie toegediend. Onder een vitale indicatie werd verstaan; die lokale situatie die direct aanvangen van de radiotherapie noodzakelijk maakte. Indicaties die hierop betrekking hebben staan vermeld in paragraaf 3.4.2.3.3. van hoofdstuk 3. De resultaten zijn weer te zien in figuur 5.1. Hieruit blijkt dat van de 12 NR patienten in de daarop volgende 12 weken 5 patienten overleden, 2 patienten NR bleven, en 5 patienten verbeterden tot PR.

1 NR patient ging over op regime III en werd PR. De andere NR patient ging per abuis door op regime II, kreeg aanvullende radiotherapie en bleef desondanks NR patient.

Van de groep van 7 patienten, bij wie gelijktijdig met chemotherapie en radiotherapie werden begonnen, bereikten 4 een complete en 3 een partiele response.

De algehele response is in eerste instantie op basis van deze gegevens vast te stellen. Ze staan vermeld in fig. 5.1. Van de 7 NR patienten op regime II overleden er 5 op korte termijn. De duur van de CR was gemiddeld 35,1 weken met een spreiding van 4 tot 104+ weken.

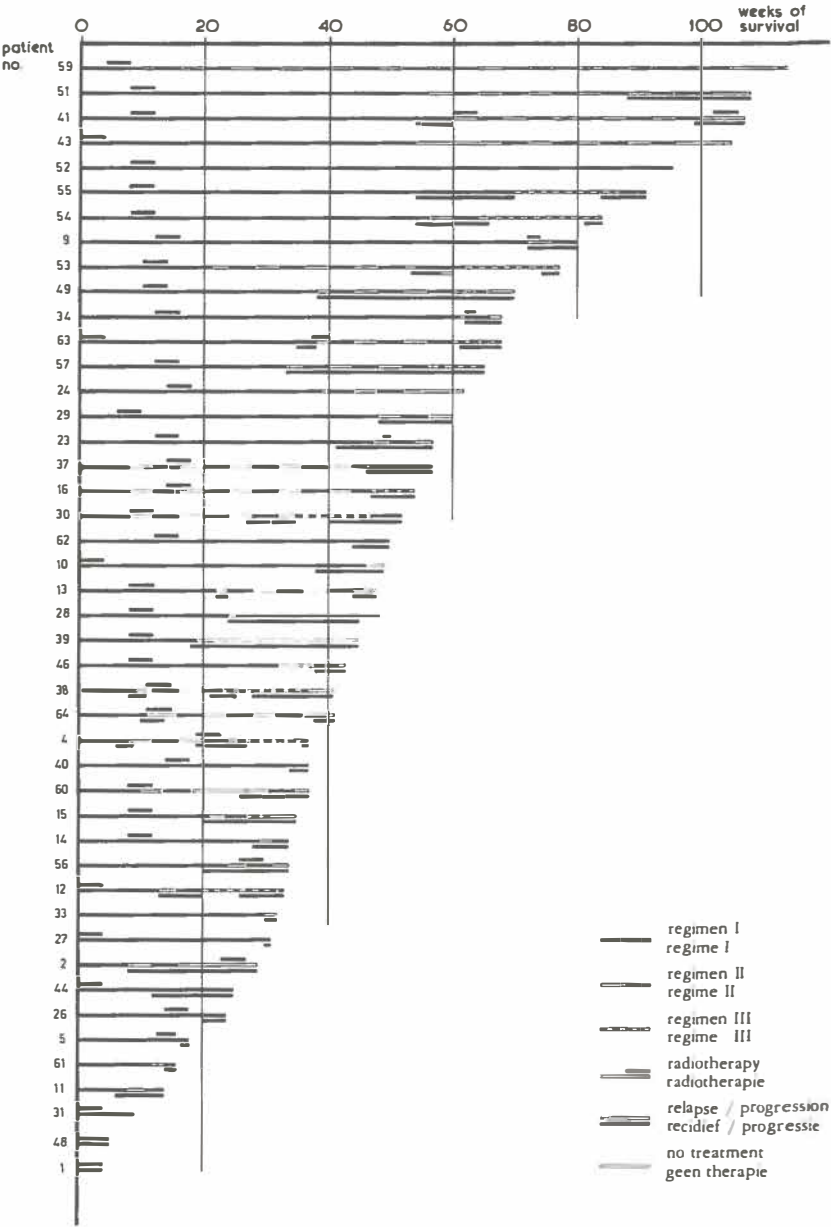
De duur van de PR was gemiddeld 20,7 weken met een spreiding van 8 tot 41 weken.

5.1.2.3. Beloop na eerste response

Het beloop na de eerste response is terug te vinden in figuur 5.13. Deze gegevens zijn in getallen weergegeven in tabel 5.1. Patient met een CR of PR op regime I gingen door met dit

Fig. 5.13. Patients with (intra-)thoracic disease. Treatment and survival.

Patienten met locoregionale processen. Therapie en overleving.



regime totdat zich een recidief van de tumoractiviteit voordeed, of op grond van onverdraagbaarheid van de chemotherapie overgeschakeld moest worden op regime II. Dit laatste vond plaats bij 5 patienten (51, 43, 24, 46, 53). Alle 5 patienten met intolerantieverschijnselen op regime I bleven direct na het overschakelen op regime II in een complete response. In sommige gevallen is gedurende een periode geen therapie gegeven, dit gebeurde op grond van leuco- en/of thrombopenie.

15 Patienten hadden aanvankelijk een CR of PR op regime I, maar in tweede instantie een recidief en gingen over op regime II. 12 Patienten hebben uitsluitend chemotherapie volgens regime I toegediend gekregen, 1 patient de volle 2 jaar (52). Tenslotte heeft 1 patient (39) volgend op een tumorrecidief na 19 weken chemotherapie volgens regime I geen therapie meer ontvangen en is na 45 weken overleden. De 15 patienten bij wie een recidief optrad tijdens regime I, reageerden als volgt:

12 patienten bleven NR, 2 patienten vertoonden een PR en 1 patient vertoonde een CR.

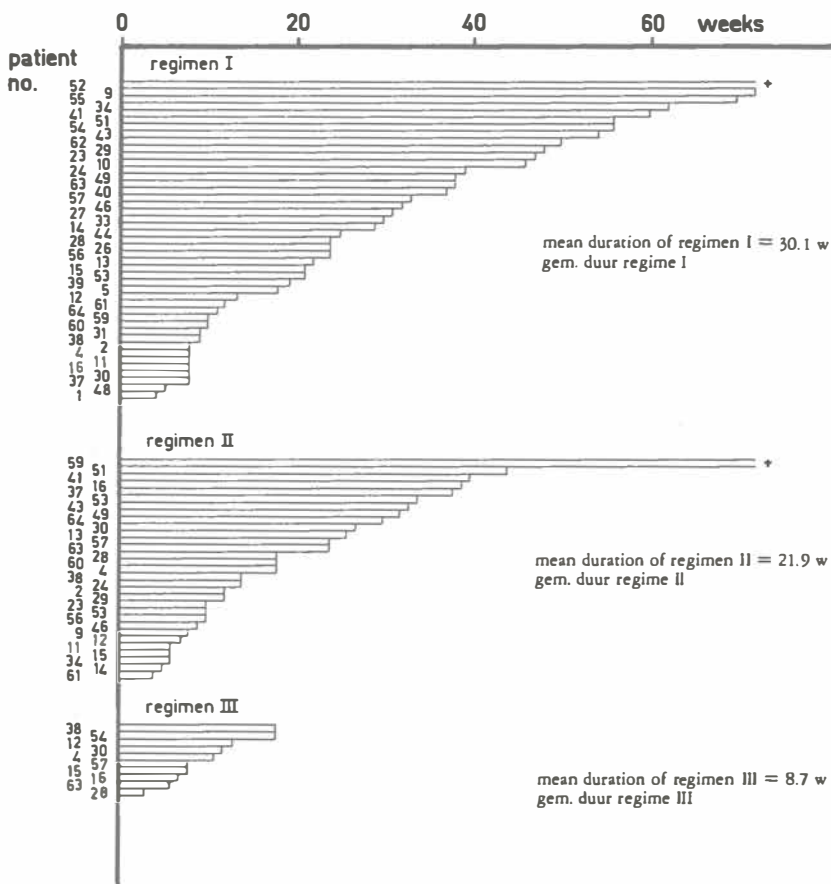
Bij 10 patienten is chemotherapie volgens regime III toegepast. Het betrof 1 patient die NR was op zowel regime I als regime II (4) en 9 patienten die nieuwe tumoractiviteit vertoonden tijdens het voorgaande regime.

De resultaten van regime III waren: 5 patienten vertoonden een PR en 5 waren NR. Een CR op regime III is niet voorgekomen. De duur van de respons bedroeg gemiddeld 8,4 weken met een spreiding van 3 tot 12 weken.

5.1.2.4. Behandelingstijden

De behandelingstijden voor de regimes I, II en III van de chemotherapie zijn voor elke patient met locoregionale processen vastgelegd in grafiek 5.13. De tijdsduur waarop regime I, II en III zijn toegediend zijn apart weergegeven in fig. 5.15. De gemiddelde tijdsduur van regime I bedraagt 30,1+ weken. De spreiding ligt tussen 4 en 95+ weken. Regime II is gemiddeld 19,6 weken toegediend met een spreiding van 4 tot 44 weken. Regime III is gedurende gemiddeld 10,4 weken toegediend met een spreiding van 3 tot 18 weken.

Fig. 5.15. Patients with (intra-)thoracic disease. Duration of treatment regimen I, II, III.
 Patienten met locoregionale processen. Behandelingsduur regime I, II, III.

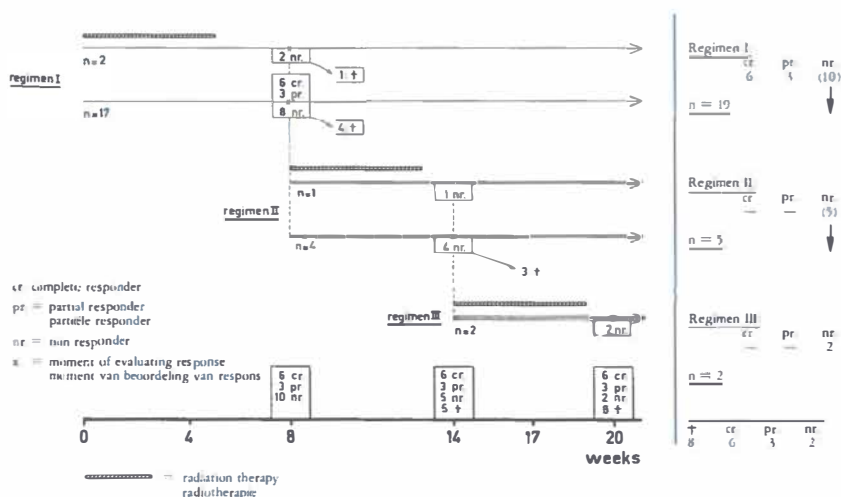


5.1.3. Resultaten bij de groep met metastasen op afstand

5.1.3.1. Response gedurende de eerste 20 weken

Alle patienten met aangetoonde metastasen op afstand werden in eerste instantie behandeld met chemotherapie volgens regime I (zie ook fig. 5.2.). Het betrof 19 patienten. Bij 2 patienten werd in eerste instantie eveneens radiotherapie toegediend op vitale indicatie. Na 2 kuren chemotherapie volgens regime I

Fig. 5.2. First response of 19 patients with metastatic disease.
Response in 1e instantie bij 19 patienten met metastasen op afstand.



vertoonden 6 patienten een CR, 3 patienten een PR en 10 patienten bleven NR. De CR en PR patienten gingen door met chemotherapie volgens regime I, zonder toevoeging van radiotherapie. Van de 10 NR patienten overleden kort daarna 5 patienten, de andere 5 gingen door op regime II. Van deze 5 patienten ontving 1 patient op vitale indicatie tevens radiotherapie. Alle 5 patienten bleven NR. Korte tijd daarop overleden 3 van deze 5 patienten, 2 gingen over op regime III met additionele radiotherapie en bleven NR patient (zie fig. 5.2.).

De resultaten bij de groep patienten met metastasen op afstand zijn vastgelegd, voor wat betreft de behandeling in de eerste 20 weken, in fig. 5.2. De duur van de CR was gemiddeld 32 weken met een spreiding van 14 tot 46 weken.

De duur van de PR was gemiddeld 16,2 weken met een spreiding van 8 tot 24 weken.

5.1.3.2. Beloop na de eerste response

Na de eerste 20 weken bleven 11 patienten over, 8 patienten waren inmiddels overleden. De verdere resultaten van de chemotherapie bij deze patienten staan vermeld in tabel 5.3. en fig. 5.14.

Table 5.3. Treatment results of patients with extrathoracic metastases.

Tabel 5.3. Therapieresultaten van patienten met metastasen op afstand.

patients	Duration of chemotherapy regimen			Response regimen/after								Duration of response regimen in weeks		
	I	II	III	I	weeks	I+rad	weeks	II	weeks	III	weeks	I	II	III
7	15	56	—	CR	12	—	—	CR	—	—	—	—	46	—
42	40	8	17	CR	8	—	—	NR	—	NR	—	32	—	—
25	42	10	8	PR	4	CR	26	(CR)	—	NR	—	22	12	—
47	20	12	17	PR	4	—	—	PR	—	NR	—	16	8	—
20	37	4	—	PR	8	CR	27	NR	—	—	—	11	—	—
35	28	8	—	PR	12	PR	—	NR	—	—	—	16	—	—
36	12	6	17	NR	—	—	—	NR	—	NR	—	—	—	—
17	13	4	9	NR	—	—	—	NR	—	NR	—	—	—	—
6	12	12	—	PR	4	—	—	NR	—	—	—	8	—	—
8	24	—	—	CR	8	—	—	—	—	—	—	14	—	—
22	8	7	—	NR	—	—	—	NR	—	—	—	—	—	—
18	13	—	—	NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19	13	—	—	NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	10	—	—	NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
21	10	—	—	NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	4	5	—	NR	—	—	—	NR	—	—	—	—	—	—
45	6	—	—	NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
32	3	—	—	NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
58	37	21	22	CR	8	—	—	CR	—	NR	—	29	6	—

CR), (PR) = Good responder, switched to regimen II because of side effect.

Het beloop van deze patienten was als volgt:

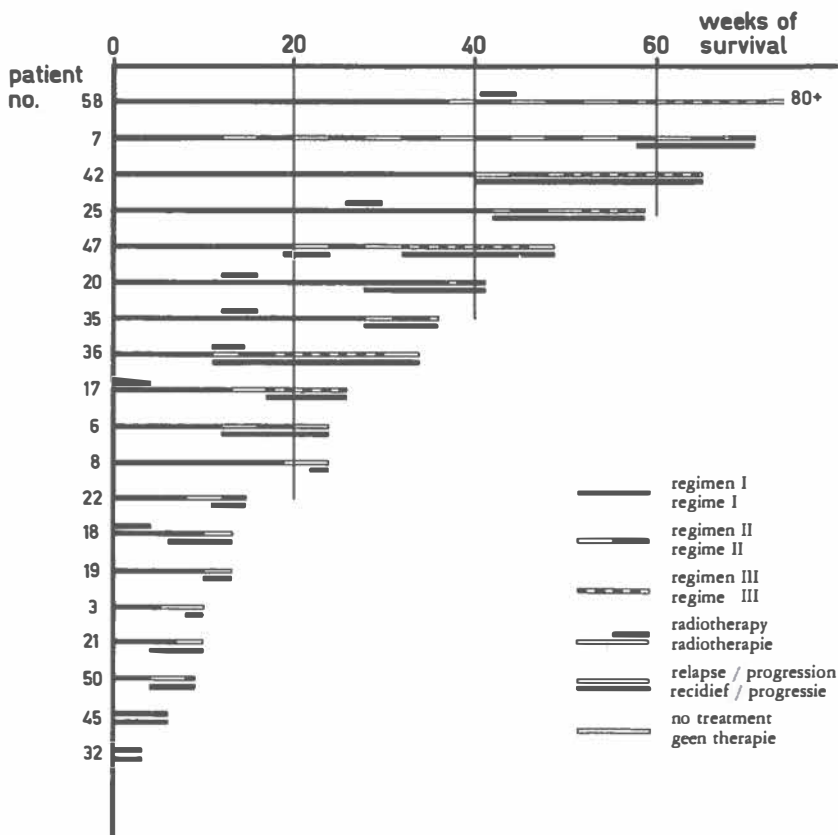
Er werd 1 patient overgeschakeld op regime II, aangezien hij regime I niet kon verdragen (25).

Vanwege een hernieuwde tumoractiviteit onder regime I kwamen 7 patienten op regime II. Patient nr. 8 die na 22 weken nieuwe tumoractiviteit vertoonde overleed te snel om nog op regime II te kunnen worden ingesteld. Er resteerden nog 2 patienten die in eerste instantie al op regime II waren ingesteld, in verband met een NR resultaat op regime I.

De resultaten van de behandeling met regime II waren als volgt: Bij 2 patienten werd een CR vastgesteld (patient nr. 7 en 58). 1 Patient vertoonde een PR en 9 patienten waren NR op regime II. De duur van de CR bedroeg 46 weken bij patient nr. 7 en 6 weken bij patient nr. 58. De duur van de PR bedroeg 8 weken bij patient nr. 47. De behandelingsduur van de patienten met regime II is terug te vinden in fig. 5.16.

Fig. 5.14. Patients with metastatic diseases. Treatment and survival.

Patienten met metastasen op afstand. Therapie en overleving.

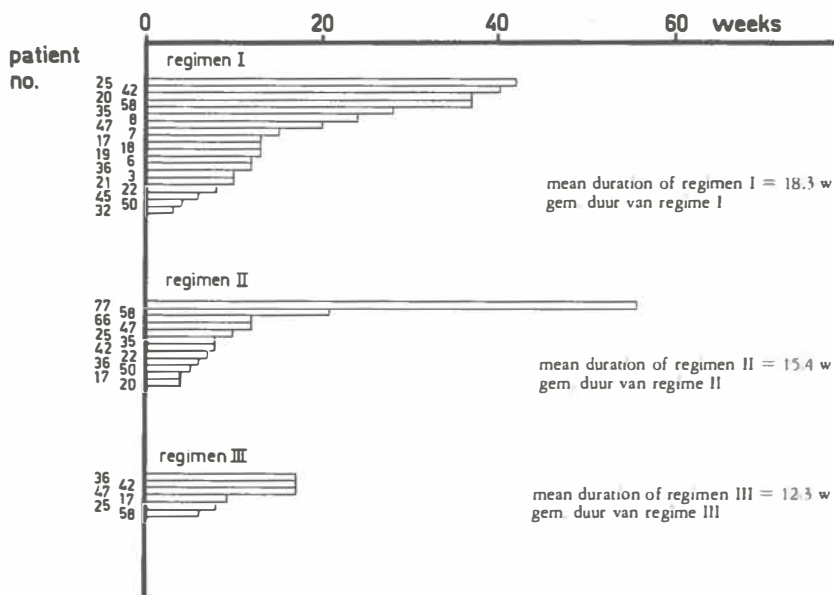


Met regime III werden 6 patienten behandeld. De groep was als volgt opgebouwd:

Er was 1 patient in eerste instantie NR op regime II (17), 1 patient gaf een PR op regime II en ontwikkelde na 12 weken een recidief (47). De overige patienten vertoonden een recidief op regime II (42, 25, 36, 58).

De resultaten van behandeling volgens regime III waren als volgt: Alle patienten bleven non-responder op dit regime. De gemiddelde duur waarop regime III werd toegepast was 13,6 weken met een spreiding van 8 tot 17 weken

Fig. 5.16. Patients with metastatic disease. Duration of treatment regimen I, II, III.
 Patienten met metastasen op afstand. Behandelingsduur regimes I, II, III.



5.1.3.3. Behandelingstijden

De behandelingstijden van regime I, II en III voor patienten met aangetoonde metastasen op afstand is vastgelegd in fig. 5.16., voor iedere patient apart staan ze in fig. 5.14. en tabel 5.3. De gemiddelde duur van regime I bedroeg 18,3 weken met een spreiding van 3 tot 44 weken. De gemiddelde duur van regime II was 15,4 weken met een spreiding van 4 tot 56 weken. De gemiddelde duur van de toepassing van regime III was 12,3 weken met een spreiding van 8 tot 17 weken.

5.1.4. Tumor-recidieven gedurende de therapie

De tumorrecidieven die gedurende de therapie zijn ontstaan, zijn weergegeven in de figuren 5.11. en 5.12. voor respectievelijk patienten met locoregionale processen en patienten met metastasen op afstand. Het tijdstip waarop de metastatische activiteit werd vastgelegd is geplaatst ten opzichte van het tijdstip van overlijden.

Fig. 5.11. Metastatic activity of the small cell anaplastic carcinoma, recorded against the time of decease, patients with (intra-)thoracic disease.

Metastatische activiteit van het klc vastgelegd ten opzichte van het tijdstip van overlijden, patiënten met locoregionale processen.

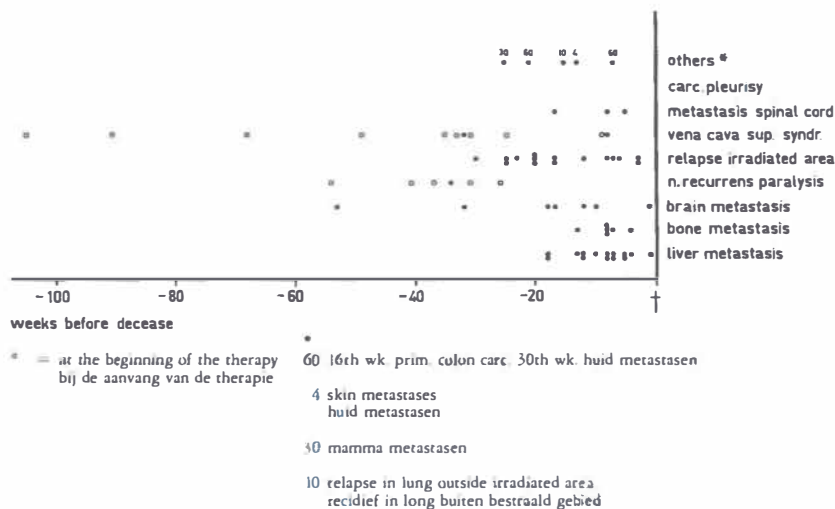


Table 5.6. Tumor activity during treatment of patients with (intra-)thoracic disease.

Tabel 5.6. Tumooractiviteit tijdens de therapie bij patiënten met locoregionale processen.

Patient no.

51	(91): 3, (99): 7
41	(54): 3, (99): 1 + 2, (102): 7
43	—
54	(54): 5, (66): 1
9	(52): 2
49	(60): 9 (beenmerg, long)
34	(50): 3, (60): 7 + 2
63	(36): 3, (62): 5
57	(45): 5, (60): 1
24	—
29	(48): 1
23	(37): 5, (45): 3
37	(49): 1 + 2 + 5
16	(46): 5
30	(27): 9 (mamma), (39): 9 (galwegobstructie)
62	(45): 1
10	(34): 9 (recidief buiten bestraald gebied long), (42): 1
13	(14): 4, (23): 5
28	(28): 5
39	(22): 5
46	(36): 1 + 2

38	(8): 8, (23): 1 + 5 + 9 (huidmetastasen)
64	(9): 6
4	(24): 9 (huidmetastasen)
40	(34): 5, (36): 3
60	(16): 9 (prim. coloncarcinom), (30): 9 (huidmetastasen)
15	(23): 5 + 1, (31): 8
14	(27): 5
56	(24): 1, (26): 6
12	(16): 5, (20): 8
33	(22): 3
27	(31): 1
2	—
44	—
26	(20): 1 + 2
5	(17): 3
61	—
11	(4): 8
31	(9): 9 ("alveolitis")
48	—
1	—
59	—
52	—
55	(54): 2
53	(52): 5

1 =	liver metastases levermetastasen
2 =	bone metastases botmetastasen
3 =	brain metastases hersenenmetastasen
4 =	N. recurrens paralysis l. N. recurrens paralyse l.
5 =	relapse in irradiated area recidief in bestraald gebied
6 =	superior vena cava syndrome vena cava superior syndroom
7 =	spinal cord metastases ruggemergsmetastasen
8 =	carcinomatous pleurisy pleuritis carcinomatosa
9 =	others andere
() =	week of treatment therapieweek

Uit fig. 5.11. blijkt dat bij 15 patienten een recidief ontstond in eerder bestraald gebied van de long. Al deze 15 patienten hadden de normale bestraling op hun thoracale afwijkingen gehad, zoals in de richtlijnen van het protocol vermeld is. Bij 7 patienten ontstonden tumorrecidieven op hetzelfde moment ook elders in het lichaam, 8 patienten hadden uitsluitend een tumorrecidief in het bestraalde gebied. Van de 15 patienten hadden 6 eerst een CR vertoond en 7 een PR. Geen van alle 15 patienten heeft in tweede instantie radiotherapie op het tumorrecidief ontvangen. In 7 gevallen zijn hersenmetastasen opgetreden gedurende de behandeling. In alle gevallen betrof het patienten met locoregionale processen, zoals in fig. 5.11. te zien is, in 5 gevallen traden hersenmetastasen op, korter dan 20 weken voor het overlijden van de patient. Het optreden van botmetastasen of levermetastasen trad vrijwel altijd in de laatste fase van het leven op, zie fig. 5.11. en 5.12. Het soort tumorrecidief, alsmede het tijdstip waarop het tumorrecidief ontstond, is vastgelegd in tabel 5.6. en 5.7.

Fig. 5.12. Metastatic activity of the small cell anaplastic carcinoma, recorded against the time of decease, patients with metastatic diseases.

Metastatische activiteit van het klc vastgelegd ten opzichte van het tijdstip van overlijden, patienten met metastasen op afstand.

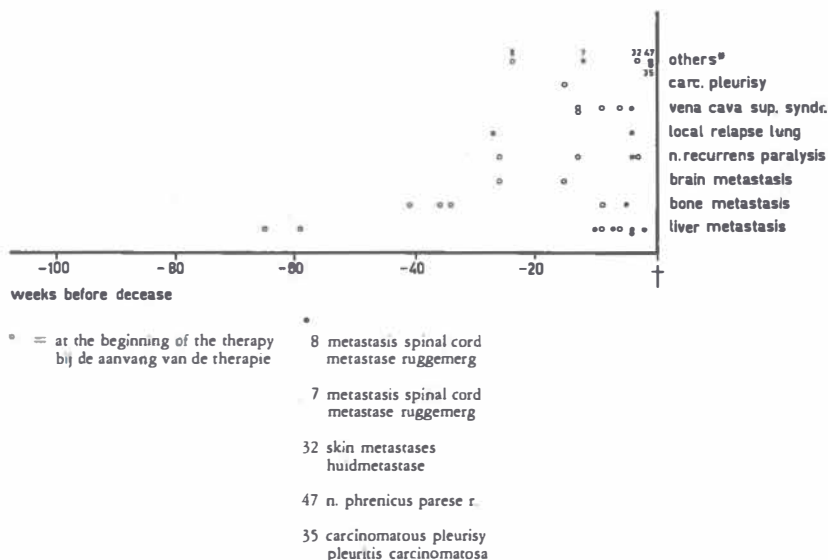


Table 5.7. Tumor activity during treatment of patients with distant metastases.

Tabel 5.7. Tumoractiviteit tijdens de therapie bij patienten met metastasen op afstand.

Patient no.	
58	(37): 9 (lymphomen), (57): 2
7	(59): 7
42	—
25	—
47	(48): 9 (N. phrenicus parese r.)
20	(37): 2 + 5, (39): 1
35	(29): 5 + 9 (lymphomen), (34): 8
36	(24): 1, (29): 2
17	—
6	(20): 6 + 1
8	(11): 1
22	(6): 1
18	—
19	—
3	—
21	—
50	—
45	—
32	—

1 =	liver metastases levermetastasen
2 =	bone metastases botmetastasen
3 =	brain metastases hersenenmetastasen
4 =	N. recurrens paralysis l. N. recurrens paralyse l.
5 =	relapse in irradiated area recidief in bestraald gebied
6 =	superior vena cava syndrome vena cava superior syndroom
7 =	spinal cord metastases ruggemergsmetastasen
8 =	carcinomatous pleurisy pleuritis carcinomatosa
9 =	others andere
() =	week of treatment therapieweek

5.1.5. Overleving

De overleving van de patienten met locoregionale processen is vastgelegd in fig. 5.17. Deze is voor elke patient afzonderlijk af te lezen in fig. 5.13.

Fig. 5.17. Cumulative survival, patients with (intra-)thoracic disease.

Cumulatieve overleving, patienten met locoregionale processen.

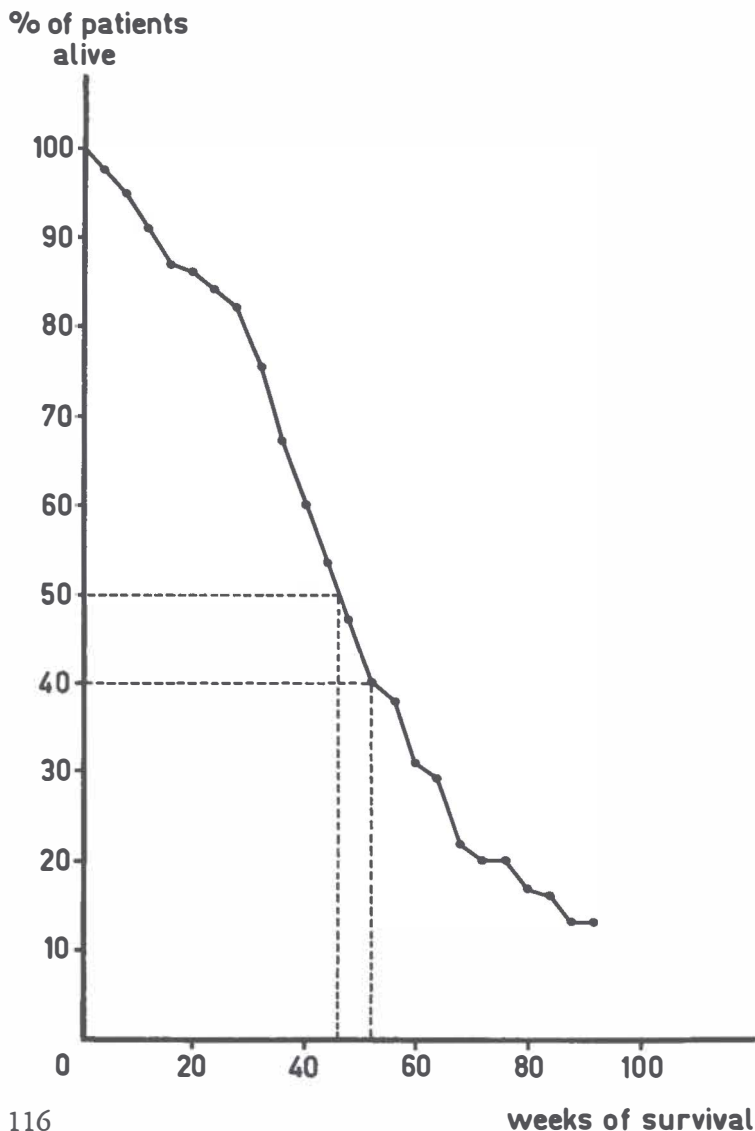
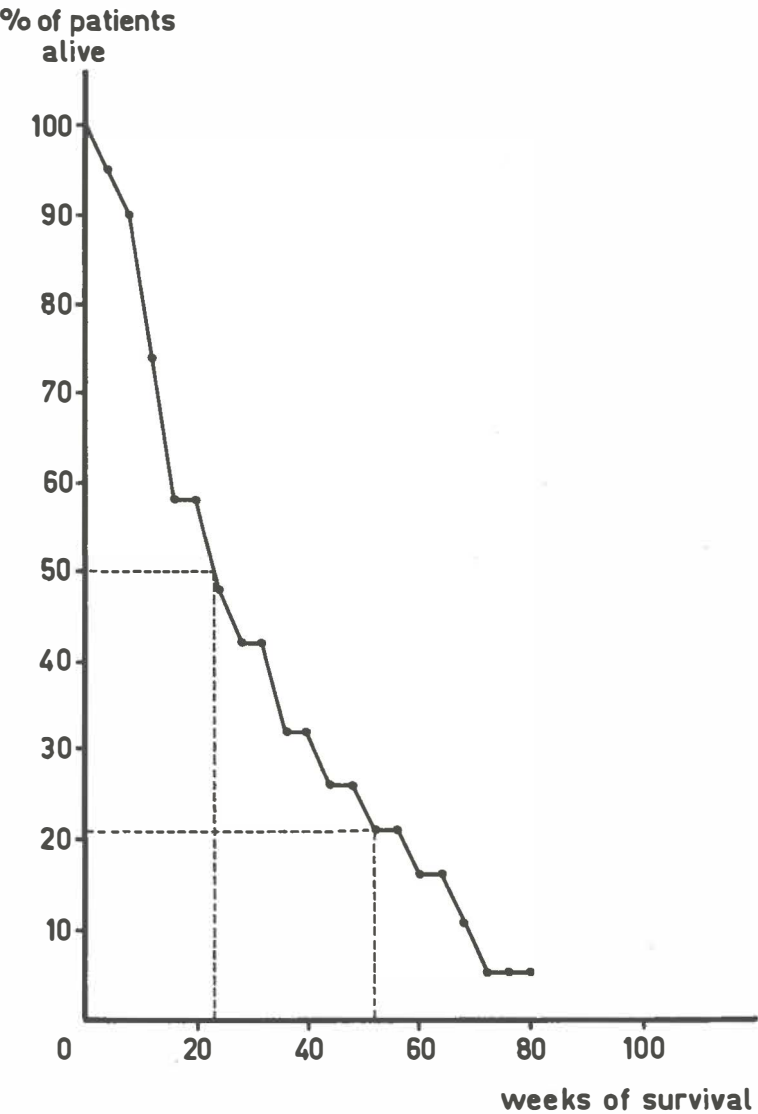


Fig. 5.18. geeft de overleving van de patientengroep met metastasen op afstand weer. Voor iedere patient apart is dit af te lezen in fig. 5.15. Fig. 5.19. geeft de overleving te zien voor alle patienten

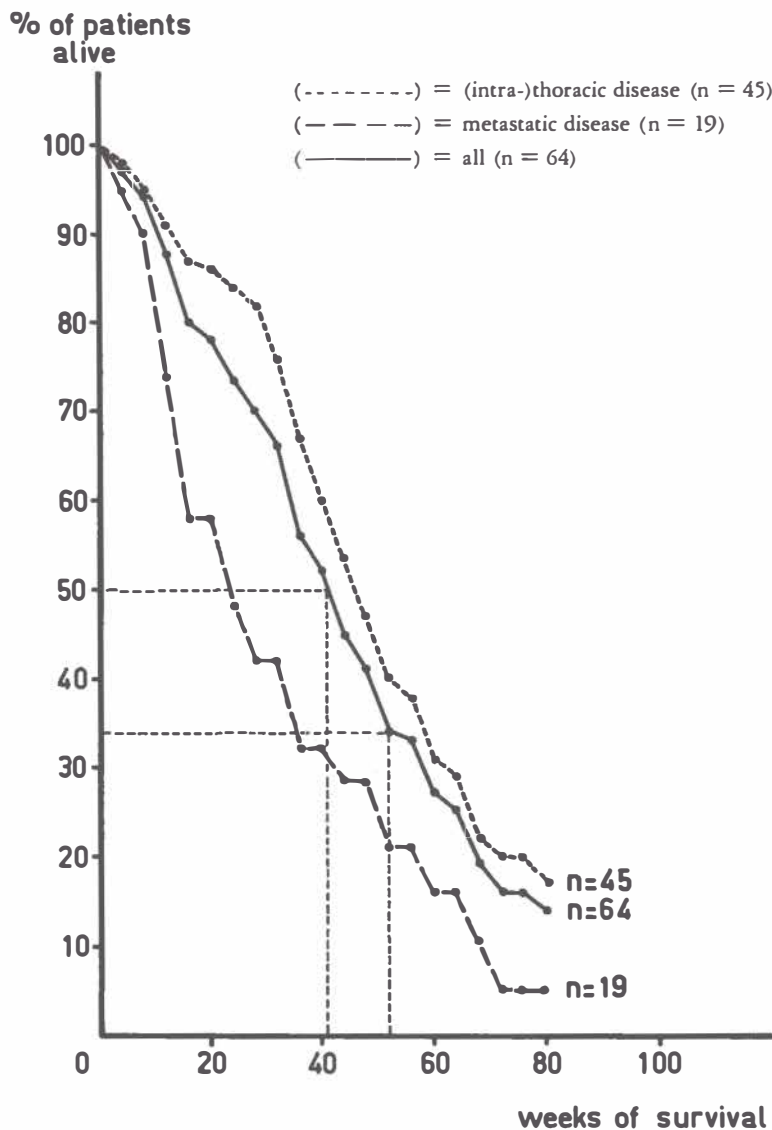
Fig. 5.18. Cumulative survival, patients with metastatic diseases.
Cumulatieve overleving, patienten met metastasen op afstand.



samen, in vergelijking met die met locoregionale processen en metastasen op afstand. In fig. 5.22. is de overleving vastgelegd

Fig. 5.19. Cumulative survival of all patients.

Cumulatieve overleving van alle patiënten.



van patienten met CR, PR en NR, voor zowel patienten met loco-regionale processen als die met metastasen op afstand.

Fig. 5.22. Cumulative survival rate of the patients, classified into intrathoracic disease,

cr (Δ — Δ) and metastatic disease cr (\blacktriangle - - - \blacktriangle)

pr (\circ — \circ)

pr (\bullet - - - \bullet)

nr (\square — \square)

nr (\blacksquare - - - \blacksquare)

Cumulative overleving van de patienten, ingedeeld in locoregionale processen

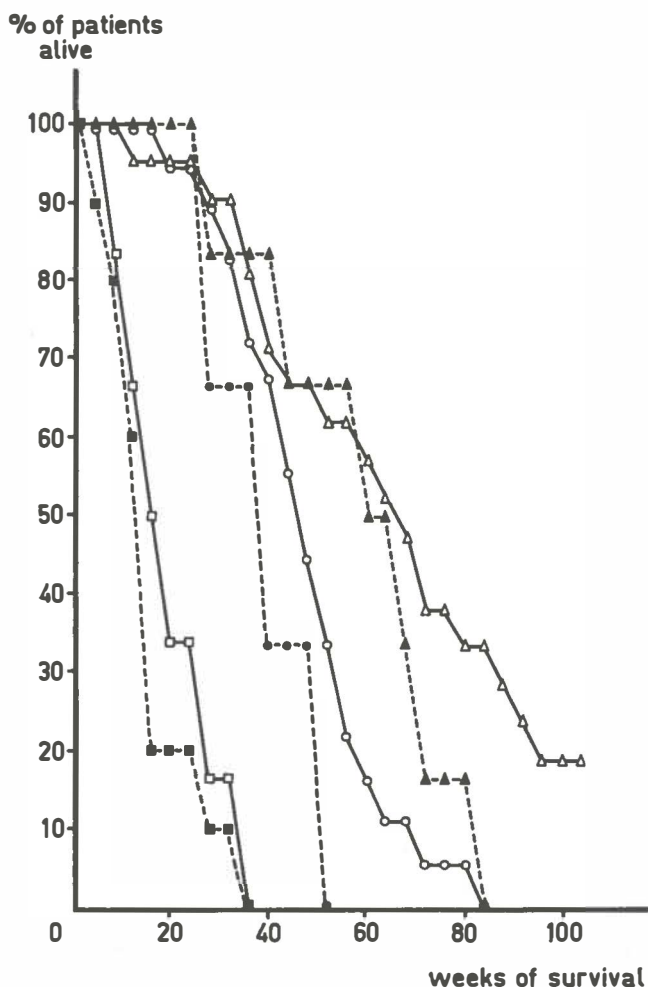
cr (Δ — Δ) en metastasen op afstand cr (\blacktriangle - - - \blacktriangle)

pr (\circ — \circ)

pr (\bullet - - - \bullet)

nr (\square — \square)

nr (\blacksquare - - - \blacksquare)



De gemiddelde overleving, alsmede de overleving na 1 jaar is met deze gegevens vast te stellen. Ze bedraagt voor de groep met locoregionale processen 47+ weken, respectievelijk 40%. Voor de groep met metastasen op afstand zijn deze getallen respectievelijk 24+ weken en 21%. Het verschil in overleving tussen beide groepen is significant ($P = 0.008$). Voor de gehele groep zijn deze waarden 44,4+ weken en 34%.

5.2. WELBEVINDEN

De gegevens over het welbevinden van de gehele patientengroep zijn vastgelegd in figuren 5.3. tot en met 5.10.* Fig. 5.3. tot en met 5.6. geeft weer de 4 onderdelen van het welbevinden voor de groep met locoregionale processen. In fig. 5.7. tot en met 5.10. zijn deze gegevens vastgelegd voor de groep met metastasen op afstand. Over de gegevens betreffende de groep met locoregionale processen zijn de volgende opmerkingen te maken:

Bij de registratie van de „mate van ambulantie” werden vooral voor de patienten die langer dan 40 weken leefden geen stoornissen op dit gebied gesignaleerd. Bij de aanvang van de therapie bestond slechts bij 6 patienten een gestoorde ambulantie (13,3%). In de laatste fase van de therapieperiode was de „mate van ambulantie” sterk gestoord. Dit was in het algemeen het gevolg van tumoractiviteit en/of cytostatische therapie. Opgemerkt dient te worden dat dit soms niet zo gemakkelijk was te differentieren (zie fig. 5.3.).

Fig. 5.4. betreffende de gegevens van het subjectief welbevinden geeft een veel gevarieerder beeld. De meeste patienten hadden betrekkelijk veel lichamelijke klachten gedurende de observatieperiode. Slechts enkele patienten hadden aan het begin van de therapie totaal geen klachten. Hierop wordt later ingegaan in hoofdstuk 6.

Fig. 5.5. betreffende de activiteit van de patienten leverde eveneens een wisselend beeld op. De beperkingen in de activiteiten werden vooral genoteerd bij de groep patienten die korter dan 1 jaar leefden. Een uitzondering was patient nr. 24, die gedurende de gehele observatieperiode beperkingen in zijn activiteit aangaf. Deze beruften

* Figuren 5.3. t/M 5.10. staan als transparant achterin, ze zijn te vergelijken met fig. 5.13. (blz. 105) en fig. 5.14. (blz. 110).

echter op klachten die voordien al vastgesteld waren en niet veroorzaakt werden door de activiteit van het proces. Bij de aanvang van de therapie vertoonden 29 patiënten een normaal activiteitspatroon, dit is 64% van het totaal.

Uit de gegevens van fig. 5.6. betreffende de bijwerkingen van de medicatie valt op te maken dat vrijwel alle patiënten deze in meer of mindere mate aangaven. De meeste bijwerkingen werden aangegeven gedurende de behandeling met regime I van de chemotherapie. Slechts enkele patiënten hadden totaal geen last van deze vorm van chemotherapie (30, 62, 39, 15, 61, 31). Deze groep bestond uit 2 vrouwen en 4 mannen, met een leeftijd van 44 tot 73 jaar (gemiddelde leeftijd 71,2 jaar). De gemiddelde behandelingsduur met regime I bedroeg 25 weken met een spreiding van 9 tot 50 weken. Bij deze groep kwamen 3 patiënten tot een behandeling met regime II (gemiddelde behandeling duurde 12,3 weken), en slechts 1 patiënt (15) kwam tot een behandeling met regime III, deze behandeling duurde 8 weken.

Over de gegevens betreffende de groep met metastasen op afstand zijn de volgende opmerkingen te maken:

De „mate van ambulantie” was vooral gestoord bij de patiënten die minder dan 24 weken leefden gedurende de observatieperiode en ook zoals te verwachten aan het einde van de observatieperiode. Bij de aanvang van de therapie waren 9 patiënten volledig ambulant, dit is 47% (zie fig. 5.7.).

Het subjectief welbevinden bij deze groep was vrij aanzienlijk gestoord, alleen patiënten met een overleving van langer dan 40 weken gaven een periode zonder klachten aan die langer dan 4 weken duurde, (zie fig. 5.8.).

Ook het activiteitspatroon (fig. 5.9.) vertoonde een ongunstig beeld voor de groep met een levensduur van minder dan 28 weken. Dit lag gunstiger voor de patiënten die langer leefden. Bij het begin van de therapie vertoonden slechts 6 patiënten een normaal activiteitspatroon, dat is 31,6%.

De bijwerkingen van de medicatie (5.10.) gaven hier een ander beeld te zien dan bij de groep met locoregionale processen. De patiënten met een korte levensduur vertoonden weinig bijwerkingen, de patiënten die wat langer leefden gaven veelal meer bijwerkingen van de medicatie aan.

Table 5.5. Data of patients treated before starting the trial.

Tabel 5.5. Therapiegegevens van de „oude patientengroep”.

Patient no.	Initial radiation therapy	Chemotherapy.
1	3000 R. - 10 D.	—
2	3000 R. - 10 D.	8 x 300 mg CF I.V.
3	3000 R. - 10 D.	—
4	4200 R. - 21 D.	4 x 0,1 mg Mitoxine/kg I.V.
5	—	2 x 10, 1 x 5 mg Mitoxine I.V., 3 x 50 mg CF, DP, P.O., aug.-dec. '73
6	3450 R. - 15 D.	—
7	4400 R. - 11 D.	2 x 8 mg Mitoxine I.V., 100 mg CF, DD, P.O., v.a. mei '73
8	5980 R. - 26 D.	2 x 10 mg Mitoxine I.V., 200 mg CF, DD, PO, v.a. dec. '74
9	—	3 x 8 mg Mitoxine I.V., 200 mg CF, DD, PO, okt. '75-jan. '76
10	4000 R. - 20 D.	2 x 13 mg Mitoxine I.V., 150 mg CF, DD, PO juni-sept. '73
11	6000 R. - 30 D.	—
12	3000 R. - 10 D.	1 x 15,6 mg Mitoxine I.V., 100 mg CF, DD, PO aug.-dec. '75
13	2000 R. - 5 D.	4 x 7,5 mg Mitoxine I.V., 100-150 mg CF, DD, PO dec. '74-apr. '75
14	—	3 x 8,6 mg Mitoxine I.V., 15 mg. prednison DD, PO
15	—	2 x 15 mg Mitoxine I.V., 150-250 mg CF, DD, PO dec. '74-juni '75
16	2000 R. - 5 D.	—
17	2000 R. - 5 D.	—
18	4000 R. - 20 D.	2 x 14 mg Mitoxine I.V., 30 mg Prednison DD, PO
19	—	2 x 15 mg Mitoxine I.V., 200 mg CF, PO, DD v.a. juli '75
20	—	—
21	4000 R. - 20 D.	—
22	—	2 x 14 mg Mitoxine I.V., 150 mg CF, DD, PO juni-aug. '73
23	—	—
24	—	2 x 13,1 mg Mitoxine I.V.
25	—	—
26	—	2 x 1,4 mg Mitoxine I.V.
27	—	—
28	2000 R. - 5 D.	—
29	—	7 x 100 mg CF I.V.
30	—	—
31	—	—
32	2000 R. - 5 D.	—
33	—	—
34	—	—
35	—	—
36	—	—
37	—	—

Radiation therapy always was given initially.

Initial chemotherapy always consisted of Mitoxine, or CF, by I.V.
(Mitoxine® = chloormethine).

DD = per dag PO = per os.

5.3. CONTROLEGROEPEN

5.3.1. „Oude patientengroep”

De „oude patientengroep” (N = 37) is die groep van patienten, die in de jaren 1972 tot en met 1975 bekend was in het A.Z.G. met een K.L.C. (zie ook hoofdstuk 3 en 4). Deze groep is niet volgens vaste therapieregels behandeld. Er bestaat daarom een aanzienlijke variatie in de therapie terwijl een aantal patienten in het geheel geen therapie hebben ontvangen. De behandelingswijze van deze patienten is vastgelegd in tabel 5.5. De behandelingsduur alsmede de overleving voor elke patient apart staat in fig. 5.20. De overleving voor de gehele groep is genoteerd in fig. 5.21., deze is vergeleken met de huidige patientengroep. De gemiddelde overleving voor de „oude patientengroep” bedraagt 26 weken, overleving na 1 jaar werd slechts bereikt door 19% van de patienten.

5.3.2. Literatuurgroepen

5.3.2.1. Groep Choi (1976)

De overleving van de patienten van de groep van Choi is in weken uitgedrukt als volgt weergegeven:

Table 5.8. Treatment results of CHOL.

Tabel 5.8. Therapie-resultaten van CHOL.

	(intra-)thoracic disease survival (wk.)			metastatic disease survival (wk.)		
	N.	median	mean	N.	median	mean
Chemotherapy and radiation therapy	17	28	39	22	17	22
Chemotherapy	1	?	?	7	28	23
Radiation therapy followed by chemotherapy	13	39	41	14	21	31

In het artikel van Choi zijn geen gegevens vermeld over de mate van de response van de patienten op de toegediende therapie.

5.3.2.2. Groep Nixon (1975)

Van de groep Nixon luiden de gegevens betreffende de response en overleving als volgt:

Table 5.9. Treatment results of Nixon.

Tabel 5.9. Therapie-resultaten van Nixon.

For discussion see text.

	(intra-)thoracic disease response			metastatic disease response			all mean	
	N.	CR	PR	N.	CR	PR	N.	survival
Chemotherapy and radiation therapy survival (wk.)	11	8 (13+ - 60)	3 (22 - 78)	4	2 (30, 52+)	2 (13, 30)	15	42
Chemotherapy survival (wk.)	4	3 (26 - 44)	0	9	2 (13+ - 48)	6 (13+ - 34)		44

5.3.2.3. Groep Wittes (1977)

De patientengroep van Wittes vertoont het volgende resultaat: De gemiddelde overleving van de 11 patienten die op door de auteur bedoelde wijze zijn behandeld met chemotherapie en radiotherapie is 11 maanden. Uit de verdere gegevens van Wittes blijkt dat hij 2x een PR waarnam, 9 patienten bleven NR. Helaas is dit de enige informatie die over de patienten te vinden is in het artikel.

5.4. SAMENVATTING

In hoofdstuk 5 zijn de resultaten van de behandeling van 64 patienten met een K.L.C. vastgelegd. Dit is eveneens gebeurd voor de groep „oude patienten”, die gedurende de jaren 1972 tot en met 1975 in het A.Z.G. te Groningen behandeld is. Tevens zijn de gegevens vastgelegd van groepen die volgens een vergelijkbaar regime behandeld werden in de literatuur.

Fig. 5.20. Survival of previously treated patients.
Overleving van de "oude patientengroep".

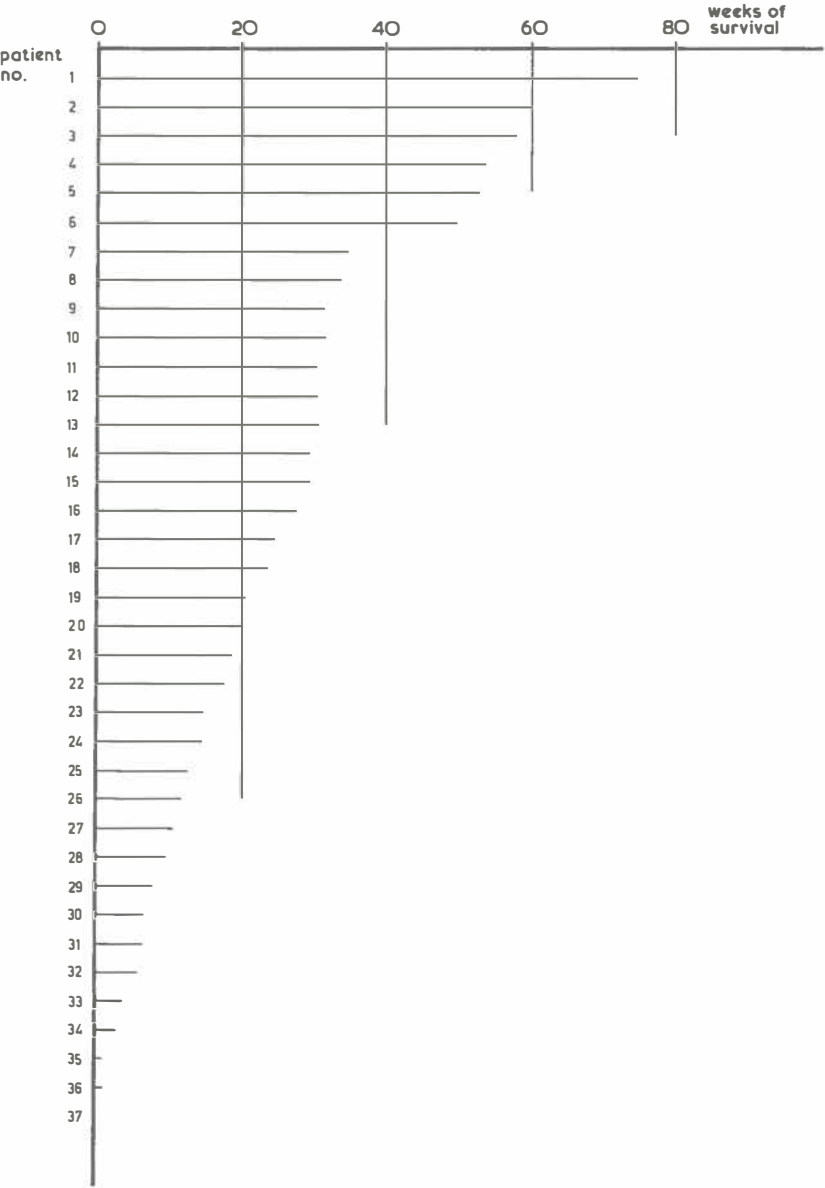
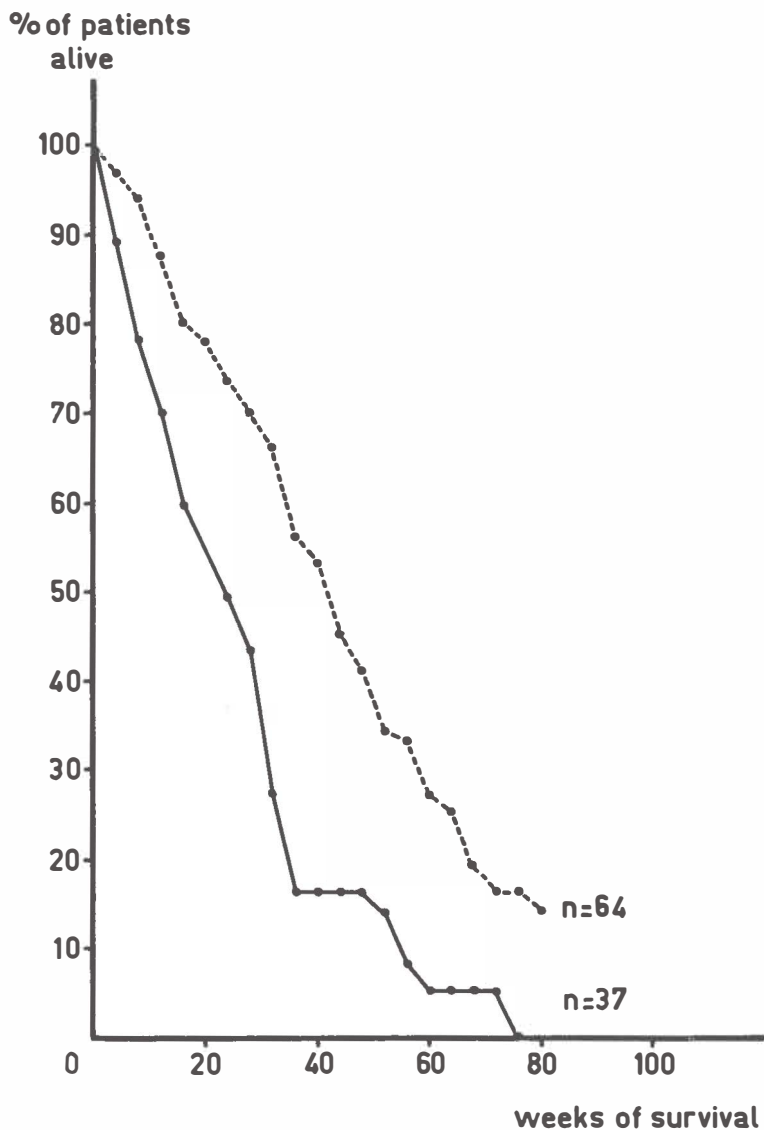


Fig. 5.21. Cumulative survival rate of previously treated patients (●—●), as compared to patients of trial (●-----●).

Cumulatieve overleving van de "oude patientengroep" (●—●) vergeleken met de trial-patienten (●-----●).



Vermeld werd de response die na toediening van de verschillende therapierégimes werd bereikt, uitgesplitst naar patienten met loco-regionale processen dan wel met metastasen op afstand.

Het welbevinden werd grafisch weergegeven en van commentaar voorzien in paragraaf 5.2.

Doseringen, behandelingstijden alsmede het optreden van tumor-recidieven staan in de verschillende paragrafen vermeld. In paragraaf 5.1.5. staat de overleving voor de verschillende patientengroepen vermeld.

Paragraaf 5.3. geeft de resultaten betreffende de controlegroepen weer, allereerst van de „oude patientengroep” daarnaast van de 3 patientengroepen in de literatuur.

ANALYSE EN BESCHOUWINGEN

6.1. DE RELATIE TUSSEN ENKELE ALGEMENE GEGEVENS VAN DE PATIENTEN EN DE RESULTATEN

6.1.1. Anamnese

Een opvallende bevinding bij het verwerken van de anamnese was dat enkele patienten in het geheel geen klachten hadden die in relatie gebracht konden worden met het K.L.C. op het moment dat de diagnose gesteld werd. In totaal behoorden 7 patienten tot deze groep (10,9%). De gegevens van deze patientengroep zijn samengevat in tabel 6.1. Hieruit blijkt dat deze patienten die geen klachten hadden toen de therapie begonnen een veel langere overleving

TABLE 6.1 Patients without complaints

TABEL 6.1 Patiënten zonder klachten

N	Age (years)	First response	Survival (weeks)	L/M	Histological subtyping	T.N.M. classifi- cation (T)
41	61	CR	107	L	II-4	3
46	64	CR	43	L	CYT	2
51	52	CR	108	L	II-4	3
52	63	CR	94 +	L	II-3	3
53	43	CR	77	L	II-3	2
56	61	NR	34	L	II-4	2
62	50	CR	50	L	II-3	3

Mean: 56.3

Median: 73.3

$T_{(65)} = 2.9$

$P = 0.01$

Other patients: Mean: 60.1

Median: 40.8

L = (Intra-)thoracic disease

M = Metastatic disease

CYT = Cytological diagnosis

(p = 0.01) vertoonden dan de andere patientengroep. De leeftijd was ook iets lager dan voor de gehele patientengroep. Er waren meer complete responders (CR). De gemiddelde duur van toediening van regime I en regime II van de chemotherapie was langer dan voor de gehele groep patienten. De histologische subtypering van deze patienten leverde geen opmerkelijk vaker voorkomen van één bepaald subtype op. Bij de beoordeling van de T.N.M. classificatie valt wel op dat verhoudingsgewijs meer T-2 patienten in deze groep voorkomen vergeleken bij de overige patienten (zie tabel 4.5.). Patientten die klachtenvrij zijn vertonen in het algemeen waarschijnlijk dus een betere response en leven langer onder het therapie regime dan patientten die bij het begin van de therapie wel klachten vertonen die in relatie te brengen zijn met het K.L.C.

6.1.2. Leeftijd

De 64 patientten van deze serie, 5 vrouwen en 59 mannen, zijn in tabel 6.2. naar leeftijdsgroepen verdeeld. Uit de gegevens van deze tabel lijkt de patientengroep van 40 tot en met 49 jaar, bestaande uit 8 patientten, een groter aantal CR patientten op te leveren en ook een langere overleving te vertonen dan de overige groepen (N.S.).

TABLE 6.2 Response and survival of patients, classified according to age

TABEL 6.2 Response en overleving van de patiënten, gerangschikt naar leeftijd

Age (years)	N	First response					Median survival (weeks)	L/M	
		M/V	CR %	PR %	NR %	NR			
30 t/m 39	1	0/1	1	—	—	—	32 weken	1/0	Median survival = 45.8 w T = 0.7871, NS.
40 t/m 49	8	6/2	5	62.5	2	25	1	55.12 +	
50 t/m 59	21	21/0	7	33.3	7	33.3	7	45.28	
60 t/m 69	23	22/1	13	56.5	6	26.1	4	49.0 +	Median survival = 42.7 w
70 t/m 79	10	9/1	1	10	4	40	5	29.3	
80 en ouder	1	1/0	—	—	1	—	—	31	

M = Men
V = Women
L = (Intra-)thoracic disease
M = Metastatic disease

Op oudere leeftijd lijkt zowel de response als de overleving veel lager te liggen. De groep van 40 tot en met 49 jaar heeft verhoudingsgewijs ook de meeste patiënten met metastasen op afstand. Het voorkomen van metastasen op afstand op jonge leeftijd hoeft zoals hieruit blijkt nog geen aanleiding te zijn voor een slechtere prognose in deze serie (zie ook hoofdstuk 5).

6.1.3. Vroegere ziekten

Uit tabel 4.3. van hoofdstuk 4, waarin de vroegere ziekten van de verschillende patiënten zijn vastgelegd, zijn enkele groepen apart bekeken.

6.1.3.1. Maligne aandoening

De patiënten waar eerder een maligne aandoening is vastgesteld zijn apart bekeken om te beoordelen of de response en overleving bij deze groep anders is dan bij de overige patiënten. 4 Patiënten bleken eerder een maligne aandoening te hebben gehad. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten ligt iets hoger dan van de overigen. De gegevens staan in tabel 6.3. Het blijkt, dat er ver-

TABLE 6.3 Response rate and survival of patients with previous malignant disease

TABEL 6.3 Response en overleving van patiënten die eerder een maligne aandoening hadden

Patient no.	Male (M) Female (F)	Age (years)	First response	L/M	Survival (weeks)
24	M	63	PR	L	62
34	M	56	CR	L	68
42	M	65	CR	M	65
44	M	71	CR	L	25
N = 4		Mean: 62.7			Median: 55.0
Others	N = 60	Mean: 59.4			Median: 43.7

L = (Intra-)thoracic disease

M = Metastatic disease

houdingsgewijs meer CR-patienten in deze groep voorkomen dan in de gehele patientengroep. Ook is de gemiddelde overleving langer voor de gehele patientengroep. Op grond van deze gegevens kan worden gesteld dat een maligne aandoening in de anamnese althans bij deze patienten geen negatieve invloed heeft gehad op de response en overleving. Gezien het geringe aantal patienten kan hier geen conclusie uit getrokken worden, en is een suggestie in deze richting waarschijnlijk al te sterk uitgedrukt.

6.1.3.2. CARA

Een duidelijke relatie tussen het voorkomen van longcarcinomen en CARA is in het verleden herhaaldelijk vastgesteld (v.d. Wal 1964, 1966, Cohen 1977). Of dit ook voor het K.L.C. geldt is niet bekend. Bij 20 patienten met een K.L.C. is CARA vastgesteld (Orie 1961) maar omdat het niet duidelijk is of de geregistreerde CARA-patienten het volledige aanbod van de CARA-patienten omvat kan er niets met zekerheid over gezegd worden.

6.1.4. *Andere predisponerende factoren*

Roken wordt als schadelijke factor beschouwd, daarnaast zijn soms ook de werkomstandigheden als schadelijke factoren aan te merken. Naar een eventuele relatie tussen beroep en het voorkomen van het K.L.C. is niet gekeken, ook in de literatuur is hierover weinig bekend.

6.1.4.1. *Roken*

Over de positieve associatie tussen roken en longcarcinomen in het algemeen zijn al eerder argumenten genoemd. In de literatuur over het K.L.C. is deze associatie ook bekend (Yesner 1973, Bunn 1977). De gegevens van de eigen patienten die hierop betrekking hebben zijn vermeld in tabel 4.2. Hieruit kan men opmaken dat vrijwel alle patienten rookten op het moment dat het K.L.C. werd vastgesteld. Aangezien lang niet altijd gegevens bekend waren over de duur van het roken is een verdeling naar de hoeveelheid sigaretten of sigaren die de patienten per dag rookten. weinig zinvol.

De 5 patienten, 3 mannen en 2 vrouwen, die niet rookten zijn nader bekeken. De gemiddelde overleving bij deze 5 niet rokers lag wat lager dan bij de overige patienten, verder onderscheidde ze zich niet van de andere patienten. Het aantal is echter te klein om hieruit conclusies te trekken.

6.1.5. Lichamelijk onderzoek

Van de patientenpopulatie verkeerden 4 patienten in een manifest slechte lichamelijke conditie, zie ook paragraaf 4.1.4. Alle 4 hadden metastasen op afstand. Het beloop bij deze 4 patienten is te vinden in tabel 6.4.

TABLE 6.4 Data of four patients, in poor state of health, before the beginning of treatment

TABEL 6.4 Gegevens betreffende 4 patiënten, in slechte algemene conditie, bij de aanvang van de therapie

Patient no.	Male (M) Female (V)	Age (years)	First response	Survival (weeks)	L/M
3	M	54	NR	15	M
8	M	68	CR	24	M
21	M	55	NR	10	M
58	M	40	CR	79+	M
totaal: N = 4	100% M	54.2	2CR 50%	2NR 50%	Median: 32+
Others: N = 59	M: 93.5%	Mean: 60.3	CR: 42.4%	NR: 23.7%	Median: 46+

L = (Intra-)thoracic disease

M = Metastatic disease

3 Patienten hadden een korte overleving, 1 patient maakte hierop een uitzondering (nr. 58). Deze patient had aan het begin van de therapie een afsluiting van de rechter stambronchus en er bestonden stenoseverschijnselen van de oesophagus. Desondanks heeft

deze patient een langere dan gemiddelde overleving gehad. Opge-merkt dient echter te worden dat het welbevinden van deze patient (tabel 5.7.) niet optimaal was tijdens de therapie. Toch blijkt hier-uit wel dat ook patienten die in een manifest slechte lichamelijke conditie aan de therapie beginnen een goede overleving kunnen hebben met een acceptabel welbevinden.

6.1.6. *Laboratorium gegevens*

Nagegaan is of de hoogte van de BSE een relatie vertoonde met de mate van de response en overleving. Loeliger (1977) beschouwt een BSE lager dan 15 mm. als normaal. Dit was het geval bij 15 patienten (23,4%). De gegevens van deze patienten zijn samen-gevat in tabel 6.6. Hierin is een tendens te vinden, dat met name de overleving langer is bij deze patienten dan bij de overige patienten. De mate van response ligt niet gunstiger dan bij de overige patien-ten. De gemiddelde leeftijd is ongeveer gelijk aan de gemiddelde leeftijd van de overige patientengroep.

TABLE 6.6 Data of patients with an erythrocyte sedimentation rate under 15 mm at the beginning of treatment
TABEL 6.6 Gegevens van de patiënten met een B.S.E. lager dan 15 mm bij de aanvang van de therapie

Number of patients	Mean age (years)	First response (%)	Median survival (weeks)	L/M
N = 15	58.9	6 CR (40) 4 PR (27) 5 NR (33)	50.6	L = 86.7%
Others: N = 49	59.7	21 CR (43) 17 PR (35) 11 NR (22)	42.5	L = 65.3%
				$\chi^2_{(1)} = 2.504$ N.S. $T_{(62)} = 0.8288$ N.S.

L = (Intra-)thoracic disease
M = Metastatic disease

Vergelijking tussen de hoogte van BSE en de gemiddelde overleving is vermeld in tabel 6.5. Uit de resultaten valt op te maken dat er geen duidelijke correlatie bestaat tussen de hoogte van de BSE en de gemiddelde overleving van de patienten.

TABLE 6.5 Relationship between the value of erythrocyte sedimentation rate and survival

TABEL 6.5 Relatie tussen de waarde van de B.S.E. en de overleving

B.S.E. Between (m.m., 1e uur)	N	Median survival (weeks)
0-9	8	54.2 +
10-19	17	49.3 +
20-29	5	35.6
30-39	8	65.1 +
40-49	5	32.6
50-59	4	47.7 +
60-69	4	26.2
70-79	6	49.2
80-89	3	24.0
90-99	1	60.0
100 +	3	14.0

In tabel 6.7. zijn uit de groep van patienten met een BSE lager dan 15 mm, de CR patienten gelicht. Bij deze patienten, 5 in getal, is de overleving meer dan 2x zo lang als bij de overige groep. Dit zou kunnen suggereren dat CR patienten met een lage BSE een veel betere prognose hebben dan de overige patienten.

TABLE 6.7 Data of CR-patients with an erythrocyte sedimentation rate under 15 mm at the beginning of treatment

TABEL 6.7 Gegevens betreffende de CR-patiënten, die bij de aanvang van de therapie een B.S.E., lager dan 15 hebben

Pat. no.	M = Male	Age (years)	L/ M	Survival (weeks)
51	M	52	L	108 w
54	M	44	L	84 w
57	M	65	L	65 w
52	M	63	L	94 + w
53	M	43	L	77 w
N = 5	M = 100%	Mean: 53.4	L = 100%	85.6 +
Others:				
N = 59	M = 91.5%	Mean: 64.3	L = 67.8%	40.9 +

L = (Intra-)thoracic disease

CR = Complete responder

$$T_{(26)} = 2.126$$

$$0.1 > P > 0.05 \text{ N.S.}$$

6.1.7. Paraneoplastische syndromen

Bij slechts 1 patient werd als onderdeel van een paraneoplastisch syndroom ectopische ADH productie vastgesteld. In de literatuur is van het voorkomen van paraneoplastische syndromen de frequentie wisselend (zie ook paragraaf 2.1.4.3.), in de publicaties hierover zijn de aantallen in het algemeen echter groter.

De patient uit de eigen serie was een man van 45 jaar en bleek in het verdere beloop van de behandeling non-responder te zijn op de chemotherapie. Hij behoorde tot de groep patienten met aange- toonde metastasen opafstand. Zijn overleving was 13 weken. Deze lag ver beneden het gemiddelde. Bij de andere patienten werden geen paraneoplastische syndromen vastgesteld.

6.1.8. *Bijzondere tumormanifestaties vóór het beginnen van de therapie*

Bekeken is of sommige tumormanifestaties, die bij de patienten al aanwezig waren voor het beginnen van de therapie, invloed hadden op het verdere beloop. Met name is gekeken naar de patienten waar een VCS-syndroom* was vastgesteld (N = 13), alsmede die waarbij een N recurrens-paralyse links bestond (N = 7) en die met de combinatie van beiden (N = 2). De gegevens hierover staan vermeld in tabel 6.8. en 6.9. Hieruit komt de tendens naar voren dat patienten met een VCS-syndroom een iets minder goede response en ook minder goede overleving vertonen dan de overige patienten. De gemiddelde leeftijd ligt iets hoger voor patienten met een VCS. Ondanks het bestaan van een VCS komen verhoudingsgewijs meer patienten uit de groep van locoregionale processen als uit de overige patientengroep hierin voor.

TABLE 6.8 Response and survival in patients with a superior caval vein syndrome

TABEL 6.8 Response en overleving bij patiënten met een vena cava superior syndroom

Number of patients	Mean age (years)	First response (%)	Median survival (weeks)	L/M (%)
N = 13	64.2	4 CR (30.8) 4 PR (30.8) 5 NR (38.5)	37.8 +	L: 9 (69) M: 4 (31)
Others: N = 51	58.5	CR (43) PR (33) NR (22)	46.1	L: (69) M: (31)

L = (Intra-)thoracic disease

M = Metastatic responder

* VCS-syndroom = vena cava superior syndroom.

TABLE 6.9 Response and survival of patients with a left N. recurrens paralysis

TABEL 6.9 Response en overleving van patiënten met een N. recurrens paralyse links

Number of patients	Mean age (years)	L/M (%)	First response (%)	Median survival (weeks)
N = 7	61.9	4 L (57)	0 CR 3 PR (43) 4 NR (57)	27.7
Others: N = 57	59.4	L (72)	CR (47) PR (32) NR (21)	46.5

$$T_{(62)} = 1.763 \text{ N.S.}$$

De meeste patiënten met een VCS direct zijn bestraald, dit heeft ongetwijfeld een gunstige invloed gehad op de overleving.

Patiënten met een N recurrens paralyse links, 7 in getal, vertonen het volgende beeld:

de leeftijd ligt hoger dan de gemiddelde leeftijd van de overige patiënten. De response-rate is veel lager dan van de overige patiënten en ook de gemiddelde overleving is lager dan die van de overige patientengroep. Patiënten met een N recurrens-paralyse links hebben hier dus een veel slechtere prognose voor wat betreft de response en overleving dan patiënten met een VCS-syndroom. Meestal zijn deze patiënten ook niet bestraald, dit speelt mogelijk ook een rol bij de prognose.

2 Patiënten hadden zowel een VCS-syndroom als een N recurrens paralyse links. De leeftijd van de patiënten was 45 en 82 jaar. 1 Patient had metastasen op afstand en is direct bestraald. De response was: 1x PR, 1x NR, de overleving bedroeg 13 en 31 weken.

6.1.9. Vroegere thoraxfoto's

Van een aantal patienten zijn thoraxfoto's bekeken die gemaakt zijn voordat de diagnostische procedure in gang werd gezet (zie ook hoofdstuk 4). Een gedeelte van deze foto's (meestal kleinbeeld) vertoonde afwijkingen. Van de periode langer dan 3 maanden voor het stellen van de diagnose zijn de foto's met of zonder afwijkingen in tabel 6.10. genoteerd, er werd gekeken of er mogelijk een relatie was tussen de afwijkingen in die periode en de latere overlevingsduur.

TABLE 6.10 Relationship of survival to presence or absence of previous chest x-ray abnormalities

TABEL 6.10 Relatie tussen overleving en al of niet aanwezigheid van afwijkingen op 'oude thoraxfoto's'

Weeks before beginning of treatment		N	Median survival (weeks)
13-26 w	Positive x-ray of thorax (+) :	2	66.5
	Negative x-ray of thorax (-) :	5	47.8
26-39 w	Positive x-ray of thorax (+) :	—	—
	Negative x-ray of thorax (-) :	3	49.3
39-52 w	Positive x-ray of thorax (+) :	—	—
	Negative x-ray of thorax (-) :	6	42.3
52-65 w	Positive x-ray of thorax (+) :	1	31
	Negative x-ray of thorax (-) :	5	42.4
65 w +	Positive x-ray of thorax (+) :	3	65.0 +
	Negative x-ray of thorax (-) :	6	33.5

Er is afgezien van bepaling van een verdubbelingstijd bij het fotomateriaal dat in ons bezit is. De reden hiervan is dat niet alleen het materiaal te klein van omvang is, tevens is het niet goed mogelijk door de verschillen in groottes van de kleinbeeldfoto's en de normale thoraxfoto's een betrouwbare tumormeting te doen. Uit de gegevens van tabel 6.10. kan men opmaken dat er geen duidelijke

lijn zit in de gemiddelde overleving en het al dan niet bestaan van afwijkingen op eerdere thoraxfoto's, in welke periode dan ook. De getallen zijn bovendien erg klein zodat conclusies niet mogelijk zijn. Het valt echter op dat er tussen die gevallen waar verwacht mag worden dat de tumor langzaam groeit (afwijkingen op de thoraxfoto langer dan 1 jaar geleden) en gevallen waarin de afwijking kennelijk snel groeit (thoraxfoto zonder afwijkingen binnen een half jaar voor het stellen van de diagnose) weinig verschil in overleving bestaat.

In beide groepen zijn echter ook enkele opvallende uitschieters, zowel in de richting van een snelle progressie als van een lange overleving. Er bestaat echter een tendens naar een langere overleving bij die patienten die al langer afwijkingen op de thoraxfoto vertonen.

6.2. RESPONSE EN OVERLEVING

6.2.1. *Response en duur van de overleving*

De relatie tussen de response en de duur van de overleving voor de verschillende patientengroepen is vastgelegd in de tabel 6.11., 6.13. en 6.14. De gegevens worden hieronder besproken.

6.2.1.1. *Patienten met locoregionale processen*

Uit de gegevens van tabel 6.11. betreffende de relatie tussen de response en overleving bij patienten met locoregionale processen is een tendens naar een langere overleving voor patienten met een CR dan voor patienten met een PR. De NR-patienten leven het kortst. Deze gegevens zijn in overeenstemming met die in de literatuur (Bunn 1977).

In tabel 6.12. zijn bovengenoemde patienten nader bekeken. De 3 patienten die een CR vertoonden op chemotherapie regime I, en daarna radiotherapie toegediend kregen (groep C) komen merkwaardigerwijs met de slechtste resultaten naar voren.

Ook zijn de patienten apart bekeken die een CR vertoonden op gelijktijdig toedienen van chemotherapie volgens regime I en radiotherapie (groep B). Deze patienten, 4 in getal nemen een midden positie in voor wat betreft de overleving.

TABLE 6.11 Relationship between response and survival between patients with (intra-)thoracic disease

TABEL 6.11 Relatie tussen response en overleving bij patiënten met locoregionale processen

	N	Mean age (years)	Median survival	Spread	%	
CR	21	57.0	65.1 + w	9-112 + w	47	87
PR	18	62.0	45.7 w	18-80 w	40	
NR	6	64.8	21.8 w	4-37 w	13	
Allen	45	60.1	47 + w	4-112 + w		

TABLE 6.12 Analysis of survival rate of various groups of patients with (intra-)thoracic disease, who showed a first complete response (CR)

TABEL 6.12 Analyse van patiënten voor wat betreft overleving met locoregionale processen en met een CR

	N	Mean age (years)	Median survival (weeks)
A	14	56.1	66.9 +
B	4	63.2	51.7
C	3	53.0	35.3
D	21	57.0	61.5 +

A) Chemotherapy → PR, afterwards radiation therapy → CR

B) Chemotherapy and radiation therapy starting at the same time

C) Chemotherapy → CR, afterwards radiation therapy

D) All patients with a CR

Tenslotte is de patientengroep bekeken die aanvankelijk met een PR reageerde op chemotherapie volgens regime I, daarna aanvullend radiotherapie volgens protocol kreeg toegediend en CR-patient werd. Deze groep (14 patienten, groep A) vertoont nog de beste response. Waarschijnlijk zijn deze verschillen voornamelijk door toevalsfactoren bepaald.

6.2.1.2. *Patienten met aangetoonde metastasen op afstand*

In tabel 6.13. is gekeken naar de verhouding tussen de response en de overleving bij de patienten met aangetoonde metastasen op afstand. Uit deze gegevens komt naar voren dat de groep CR-patienten niet alleen de jongste leeftijd heeft, maar ook gemiddeld de langste overleving vertoont. PR-patienten hebben een wat kortere overleving, NR-patienten veel korter.

TABLE 6.13 Relationship between response and survival between patients with distant metastases

TABEL 6.13 Relatie tussen response en overleving bij patiënten met metastasen op afstand

	N	Mean age Gemiddelde leeftijd (years)	Mean survival Gemiddelde overleving	Spread Spreiding
CR	6	56.7	44.8 + w	9-71 + w
PR	3	57.7	36.3 w	24-49 w
NR	10	60.0	14.4 w	3-34 w
Allen	19	58.6	27.5 + w	3-71 + w

6.2.1.3. *Gehele patientengroep*

De response in eerste instantie, alsmede de overleving voor de gehele patientengroep is vastgelegd in tabel 6.14. Voor de gehele patientengroep geldt eveneens, dat CR-patienten gemiddeld langer leven dan PR-patienten, ($0.05 > P > 0.02$) deze laatste leven weer langer dan NR-patienten ($P \sim 0.00001$). Dit is eveneens in overeenstemming met de literatuur.

TABLE 6.14 Relationship between response and survival between all patients with a small cell anaplastic carcinoma

TABEL 6.14 Relatie tussen de response en overleving van de gehele patiëntengroep

	N	%	Mean age Gemiddelde leeftijd (years)	Mean survival Gemiddelde overleving (weeks)
A CR	27	42	56.9	60.6 +
B PR	20	33	61.4	44.4
C NR	17	25	61.8	17.2
Allen	64	—	59.7	44.4 +
CR + PR	48	75	58.9	53.5 +

A-B $T_{(45)} = 2.4224$ (S) $0.05 > P > 0.02$

B-C $T_{(35)} = -6.249$ (S) $P \sim 0.0001$

A-C $T_{(42)} = -6.64$ (S) $P \sim 0.0001$

6.2.2. Response en "welbevinden"

Het "welbevinden" valt in 4 onderdelen uiteen (zie hoofdstuk 3). Deze zijn opgesteld naar aanleiding van de wensen bij ons betreffende de registratie van dit onderwerp. In de literatuur wordt hoofdzakelijk gebruik gemaakt van de Karnofski-scale ter beoordeling van het welbevinden. Vergelijking tussen de eigen classificatie en die van de Karnofski-scale is slechts ten dele mogelijk omdat de beschrijvingen elkaar niet geheel dekken. In tabel 6.16. staan beide beoordelingen naast elkaar. Het aspect van de bijwerkingen van de medicatie komt in de Karnofski-scale slechts indirect tot uitdrukking. Vergelijking op dit punt is daarom niet mogelijk. Omdat bij de eigen indeling van het welbevinden de verschillende factoren die hierbij betrokken zijn, ontkoppeld zijn, is hieruit waarschijnlijk wat meer informatie te halen dan uit de Karnofski-scale.

Uit de gegevens over het "welbevinden" valt op dat de patiënten met een langere overleving meestal gunstig scoren. Dit heeft waar-

TABLE 6.16 Comparison of Karnofski-scale and the performance status used in this study

TABEL 6.16 Vergelijking van de Karnofski-scale met de eigen criteria betreffende het subjectief welbevinden

Karnofski-scale		%	Welbevinden	
			II	III
1.	Normal, no complaints	100	II-0	III-0
2.	Able to carry on normal activation	90	II-1	III-0
3.	Normal activity with effort	80	II-1	III-1
4.	Cares for self, unable to carry on normal activity	70	II-2	III-2
5.	Requires occasional assistance	60	II-2	III-2
6.	Requires considerable assistance	50	II-2	III-2
7.	Disabled, requires special care and assistance	40	II-2	III-2
8.	Severely disabled, hospitalisation indicated	30	II-2	III-2
9.	Very sick	20	II-3	III-2
10.	Moribund	10	II-3	III-2
11.	Dead	0		

schijnlijk te maken met het feit dat de tumor bij die patienten in een vroeg stadium al behandeld is. Daardoor traden waarschijnlijk minder klachten op bij deze patienten. De gegevens zijn in overeenstemming met die in de literatuur (Alberto 1976, Bunn 1977).

6.2.3. Referentiegroepen

Zoals eerder in hoofdstuk 4 en 5 is vastgelegd zijn de eigen resultaten slechts ten dele vergelijkbaar met die van Choi, Nixon en Wittes. Als de punten van verschil buiten beschouwing gelaten worden ziet de vergelijking van de verschillende resultaten eruit zoals deze vastgelegd is in tabel 6.15.

Bij het vergelijken van deze getallen dient in aanmerking genomen te worden dat in de verschillende publicaties te weinig gegevens bekend waren om er conclusies uit te kunnen trekken. Significanties zijn dus niet berekend, aangezien dit alleen maar een schijn-zekerheid zou geven.

De getallen van Choi geven een lagere gemiddelde overleving aan voor zowel patiënten met locoregionale processen als met metastasen op afstand.

TABLE 6.15 Comparison of results of present study with those of Choi, Nixon and Wittes

TABEL 6.15 Vergelijking van de eigen resultaten met die van Choi, Nixon en Wittes

Auteur	A) (Intra-)thoracic disease				Response rate B) Metastatic disease				All patients		Median survival (weeks)		
	N	CR (%)	PR (%)	N	CR (%)	PR (%)	N	CR (%)	PR (%)		A)	B)	C)
Choi	30			43			73				33	20.5	25
Nixon	15	11 (73)	4 (27)	13	4 (31)	8 (61)	28	15 (54)	12 (43)		42	43.5	42
Wittes							11	0	—	2 (18)			61
Eig. pat.	45	21 (47)	18 (40)	19	6 (32)	3 (16)	64	27 (42)	21 (33)		47 +	27.5 +	44.4 +

Bij de patientengroep van Nixon valt op dat de groep met locoregionale processen een iets lagere gemiddelde overleving vertoont dan de eigen patientengroep. De patienten met metastasen op afstand van Nixon doen het wat beter dan die van de eigen groep. De gemiddelde overleving van alle patienten is ongeveer gelijk aan die uit de eigen groep. De response-percentages bij Nixon zijn echter veel beter dan die van de eigen groep. Met name ligt in de groep van de locoregionale processen de percentages van CR-patienten veel hoger dan in de eigen groep patienten. Significanties met betrekking tot de gemiddelde overleving zijn voor deze groep door Nixon niet berekend.

De populatie van Wittes vertoont een opvallend goede overleving. Opgemerkt moet worden dat het hier slechts 13 patienten betreft die volgens de gegevens van Wittes een geselecteerde groep vormen (zie ook hoofdstuk 4). Een splitsing in patienten met locoregionale processen en metastasen op afstand is door Wittes niet aangegeven. Aangezien de dosering van de radiotherapie en van de chemotherapie niet sterk afwijkt van de door ons gebruikte dosering is een verklaring voor deze goede resultaten niet te geven.

De groep "oude patienten" die in de jaren 1972 tot en met 1975 werd behandeld, vertoont een kortere overleving dan de eigen patientengroep. De gemiddelde overleving bedraagt hier 26 weken, slechts 19% van de patienten leefde 1 jaar of langer gedurende de behandelingsperiode.

Als men onze resultaten vergelijkt met die van andere auteurs, hierbij in aanmerking genomen dat natuurlijk andere regimes chemotherapie zijn gebruikt, kan gesteld worden dat niet veel publicaties een betere overleving geven voor de gehele groep dan genoemde. Opvallend gunstige uitschieters zijn in dit verband de resultaten van Eagan (1977), Hansen (1977) en Alexander (1977) (tabel 2.6.). De chemotherapie was bij Eagan samengesteld uit de cytostatica VP 16-213 toegepast en CF. Bij Hansen (1977) werden de cytostatica CCNU-CF en MTX toegepast en bij Alexander (1977) waren dit CF-VCR-MTX.

6.3. SPECIFIEKE ASPECTEN VAN DE THERAPIE

6.3.1. *Relatie tussen dosering en response*

Gebleken is dat in de eerste fase van de behandeling meestal de volle dosis van de cytostatica toegediend kon worden, en dat in een later stadium afhankelijk van de mate van beenmergremming of bijwerkingen op de patient een reductie in de dosering moest worden aangebracht. Bij het beoordelen van de relatie tussen de dosering en de response is daarom uitgegaan van patienten die gedurende langer dan 20 weken behandeld zijn met chemotherapie volgens regime I. Het doseringspercentage is berekend over de gehele therapieperiode met inbegrip van de eerste fase waarin maximaal is gedoseerd en de latere fase waar de kans op reductie van de dosering groter werd. Het is duidelijk dat naarmate patienten langer op een bepaald regime stonden de kans op reductie van deze dosis groter werd. Er is een onderverdeling gemaakt bij de dosering van regime I voor patienten die minder dan 50% ($N = 1$), patienten die 50 tot 85% ($N = 20$), en patienten die meer dan 85% van de voorgestelde dosis toegediend kregen ($N = 14$). Gegevens van deze 3 groepen zijn vastgelegd in tabel 6.17. Hieruit valt op te maken dat de gemiddelde responseduur in deze groepen elkaar niet veel ontloopt. Een tendens tot een langere responseduur is te vinden bij de groep met locoregionale processen, die 50 tot 85% van de dosis toegediend kreeg. Dit verschil is, in vergelijking met de andere groepen echter niet significant.

De gemiddelde overleving voor alle groepen ontloopt elkaar niet veel. Wel blijkt dat de gemiddelde overleving voor al deze groepen hoger ligt dan de gemiddelde overleving van de gehele K.L.C. groep, hetgeen natuurlijk voor de hand ligt.

De resultaten van de behandeling met regime II zijn besproken in paragraaf 5.1.2.3. en 5.1.3.2. Een beoordeling van de werking van regime II is alleen goed mogelijk voor die groep patienten die op grond van recidivering van de tumoractiviteit op regime II werden ingesteld. Patienten die op grond van het niet verdragen van de chemotherapie volgens regime I overgeschakeld moesten worden zijn geen goede maatstaf voor de werking van regime II. Zoals uit

TABLE 6.17 Comparison of different dosages of chemotherapy, used for at least 20 weeks, and survival

TABEL 6.17 Vergelijking van verschillende doseringen van de chemotherapie, langer dan 20 weken toegediend en de overleving

Patients	N	Dosis %	Mean duration of response (weeks)	Median survival (weeks)
a) >85% dosis:				
(Intra-)thoracic disease	10	94.3	20.4	62.6
Metastatic disease	4	94.7	20.2	50.2
All.	14	94.4	20.4	59.1
b) 50-85% dosis:				
(Intra-)thoracic disease	18	66.1	31.2 +	58.2 +
Metastatic disease	2	71	21.5	52 +
All.	20	66.6	30.2	57.6 +
c) < 50% dosis:				
	1	41	27	62

de gegevens van de desbetreffende paragrafen in hoofdstuk 5 blijkt was de response op regime II voor zowel locoregionale processen als metastasen op afstand gering. Het minder goed reageren op regime II berust waarschijnlijk ten dele op het feit dat in dit regime slechts 2 cytostatica opgenomen waren.

Over regime III zijn slechts enkele opmerkingen te maken. Meestal werd dit toegepast bij patienten met een slechte algemene conditie, met uitgebreide recidivering van hun tumoractiviteit. Het regime bestond uit 1 cytostaticum. Op grond van beide argumenten kan begrepen worden dat het resultaat van regime III zeer mager was.

6.3.2. Recidief in bestraald gebied

Bij patienten met locoregionale processen werd als onderdeel van de therapie bestraling op het intra-thoracale proces uitgevoerd. Dit gebeurde bij 37 patienten. Om de werkzaamheid van de bestraling te beoordelen is gekeken naar het al dan niet optreden van een lokaal recidief in het bestraalde gebied. Dit werd vastgesteld bij 14 patienten (38% van de bestraalde groep van 37).

De gegevens over recidieven van de tumoractiviteit bij patienten met locoregionale processen staan vermeld in tabel 6.18.

Van de patienten met metastasen op afstand die tot een response kwamen is de plaats van het recidief van de tumoractiviteit vermeld in 6.19. Van deze groep patienten zijn er 3 bestraald op de thoracale afwijkingen. Bij 2 patienten ontwikkelde zich desondanks een recidief van de tumoractiviteit in dit gebied. Andere localisaties van een recidief werden vooral gevonden in de lever en de regionale lymphklieren.

In totaal hebben 40 patienten in de eerste fase van de behandeling radiotherapie op het thoracale proces gehad. Bij 16 patienten werd later een recidief vastgesteld in het bestraalde gebied, dit is bij 40% van het totaal. Al hoewel dit een aanzienlijk aantal is, liggen deze getallen gunstiger dan bijvoorbeeld in de publicatie van Williams (1977).

6.3.3. Hersenmetastasen

Bij 7 patienten met locoregionale processen werd tijdens het beloop van de behandeling het ontstaan van hersenmetastasen aanmerkelijk gemaakt. Dit geschiedde op grond van klinische symptomen, neurologisch onderzoek en hersenscan. Bij 10,9% van het totale patientenaantal kwamen dus hersenmetastasen voor.

Verdenking op ruggemergsmetastasen bestond bij 1 patient (nr. 34). Na neurologisch onderzoek werd een waarschijnlijkheidslocalisatie vastgesteld en is patient bestraald op deze plaats in verband met het gevaar voor een dwarslaesie.

Bij de patienten met aangetoonde metastasen op afstand is gedu-

TABLE 6.18 Recurrence of tumor activity in patients with
(intra-)thoracic disease

TABEL 6.18 Recidief tumoractiviteit bij patiënten met locoregionale
processen

Pat. no.	Localisatie
51	Hersenmetastasen
41	Hersenmetastasen
43	?
54	Locaal recidief in bestraald gebied
9	Botmetastasen
49	Beenmergmetastasen, longmetastasen niet in gebied prim. tumor
34	O.a. botmetastasen, RM-metastasen?
63	Hersenmetastasen
57	Recidief bestraald gebied?
29	Levermetastasen
23	Recidief in bestraald gebied, hersenmetastasen
37	Recidief in bestraald gebied, levermetastasen?, botmetastasen
16	Recidief in bestraald gebied
30	Mamma-metastasen
62	Levermetastasen
10	Recidief in niet bestraald gebied
13	Recidief in bestraald gebied
28	Recidief in bestraald gebied
39	Lymfangitis carcinomatosa ?
46	Botmetastasen, levermetastasen
38	Recidief in bestraald gebied
64	?
4	Huidmetastasen, levermetastasen
40	Hersenmetastasen, recidief in bestraald gebied
60	Huidmetastasen
15	Recidief in bestraald gebied, levermetastasen
14	Recidief in bestraald gebied
12	Recidief in bestraald gebied
33	Hersenmetastasen
27	Levermetastasen
44	?
26	Botmetastasen, levermetastasen
5	Hersenmetastasen
31	— geen recidief!
53	Recidief bestraald gebied
55	Botmetastasen

TABLE 6.19 Recurrence of tumor activity in patients with metastatic disease

TABEL 6.19 Recidief tumoractiviteit bij patiënten met metastasen op afstand

Pat. no.	Localisatie
7	Metastasen ruggemerg
42	Recidief in primaire tumorgebied, recidief levermetastasen
25	Levermetastasen
47	Recidief in primaire tumorgebied + lymfklier
20	Recidief in bestraald gebied, levermetastasen
35	Recidief in bestraald gebied + in lymfklieren
6	Levermetastasen
8	Levermetastasen
58	Recidief in lymfklieren axillair

rende het beloop in geen enkel geval hersenmetastasering klinisch vastgesteld. Een verklaring hiervoor ligt waarschijnlijk in het feit dat deze patiënten een veel kortere overleving hadden dan die met locoregionale processen, en daarom niet aan klinisch manifeste hersenmetastasering zijn toegekomen.

Er is ook gekeken naar de relatie tussen de cytostatica-dosering die de bloed-liquor-barriere goed kunnen passeren en het voorkomen van hersenmetastasen, (zie tabel 6.20. en figuur 5.11. en 5.12.). De cytostatica die de bloed-liquor-barriere goed passeren zijn PCB, CCNU en VP 16-213.

Aangezien dit laatste middel slechts een enkele maal is toegepast hebben wij ons beperkt tot de eerste 2. Bij 5 patiënten ontstond een recidief van de tumoractiviteit in de hersenen, allen hadden procarbazine (PCB) toegediend gekregen. Slechts 1 patient kreeg tevens CCNU toegediend. Bij 2 patiënten (nr. 33 en nr. 5) was de dosering van de procarbazine laag (zie tabel 6.20.). Patient nr. 5 overleed na 8 weken therapie, bij obductie vond men een verwekende hersenmetastase.

Het totale aantal patiënten dat gedurende langer dan 20 weken procarbazine en/of CCNU toegediend kreeg was 35. Hieronder vielen 6 van de 7 patiënten van de bovengenoemde groep, die hersenmetastasen tijdens het beloop van de therapie ontwikkel-

TABLE 6.20 Relationship of chemotherapeutic agents, capable of passing blood-brain-barrier, and the incidence of brain metastasis

TABEL 6.20 Relatie tussen cytostatica, die de bloed-liquor-barrière passeren en het vóórkomen van hersenmetastasen

Pat. no.	Duration of treatment until development of metastasis	Percentage of dosis and duration of administration				× % duration (= 'load')	(Median) Survival
		PCB	dur.	CCNUdur.	VP 16-213		
51	88 weken	92%	56 w	71%	32 w	—	7424 108 w
41	54 weken	61%	54 w			—	3294 107 w
63	35 weken	100%	35 w			—	3500 68 w
23	41 weken	67%	41 w			—	2747 57 w
40	34 weken	92%	34 w			—	3128 37 w
33	30 weken	17%	30 w			—	510 32 w
5	17 weken	75%	17 w			—	1275 18 w
N = 7 Mean: 42.7 w		Mean: Mean: 72% 38.2				Mean: 3125	Median: 61 w

den. Gezien de veronderstelling dat het K.L.C. op het moment van de diagnose vrijwel altijd gemetastaseerd is, ook tot in de hersenen, en dat op het cerebrum feitelijk mono-chemotherapie wordt bedreven zijn deze percentages waarschijnlijk niet bijzonder hoog.

Een vergelijking in de literatuur is te vinden bij Bunn (1978), die uit de gegevens van 14 andere onderzoekers het percentage van hersenmetastasen onder chemotherapie verzameld heeft. Hij komt tot een percentage van 22 bij een totaal van 583 patiënten met een K.L.C. Deze patiënten hadden geen van alle prophylactische hersenbestraling gekregen. In hetzelfde artikel beschrijft Bunn eveneens een groep van 355 patiënten die wel prophylactische hersenbestraling toegediend kregen. Het percentage recidieven van metastasen in de hersenen bedroeg hier 8. Deze gegevens pleiten voor werkzaamheid van prophylactische hersenbestraling bij het voorkomen van hersenmetastasen in een later stadium. Niet iedereen deelt overigens dit standpunt geheel (zie ook 2.2.3.2.2.1.).

6.3.4. *Andere recidieven van tumoractiviteit gedurende de therapie*

Het voorkomen van andere recidieven dan eerder genoemde gedurende de therapie is vastgelegd in tabel 6.18., 6.19. en fig. 5.11. en 5.12. Ze zijn al eerder gedeeltelijk besproken in hoofdstuk 5. Vastgesteld kan worden dat een recidief van de tumoractiviteit in onze serie in het algemeen een voorbode was van het op korte termijn overlijden van de patient.

6.3.5. *Overige aspecten*

6.3.5.1. *Histologie*

De 53 patienten met een histologische diagnose zijn verder onderverdeeld naar histologische subtypes. Deze onderverdeling is te zien in tabel 6.21.

De meeste patienten vallen onder II-3, het lymphocyt-achtige type. De gemiddelde leeftijd verschilt weinig in de 4 types. Een opvallend verschil is dat in de lymphocyt-achtige groep veel meer patienten met locoregionale processen voorkomen dan in de andere groepen. Ook is in deze groep een tendens naar een langere gemiddelde overleving dan in de andere groepen. Dit is in de literatuur niet terug te vinden.

Ook is gekeken naar het voorkomen van de verschillende vormen van response bij de verschillende histologische subtypes, de gegevens hiervan staan in tabel 6.22. Hieruit kan men opmaken dat het lymphocyt-achtige type het meeste CR- en PR-patienten herbergt. De NR-patienten zijn voornamelijk te vinden in de groep others (II-4).

Het is in overeenstemming met de gegevens uit de literatuur dat de gemiddelde overlevingen voor de verschillende subtypes van het K.L.C. elkaar nauwelijks ontlopen (Bunn 1977). Alleen het lymphocyt-achtige type vertoont in onze populatie een iets betere overleving dan de overige groepen, terwijl daarin ook meer responders zijn. De verschillen zijn echter gering.

TABLE 6.21 Relationship of histological subtype of small cell anaplastic carcinoma (WHO, 1967) and other data

TABEL 6.21 Relatie tussen de histologische subtypering van het K.L.C. (WHO, 1967) en andere gegevens

Histological subtype	N	Mean age (years)	% L/M		Mean duration of response (weeks)	Median survival (weeks)
			L	M		
II-1 (fusiform)	11	55.6	27%	73%	23.4	42.7
II-2 (polygonal)	10	58.9	50%	50%	11.2	34.5
II-3 (lymphocyte-like)	18	60.9	83%	17%	31.3+	52.0+
II-4 (others)	14	60.3	64%	36%	25.8+	43.8+
Cytological diagnosis	11	62.1	73%	27%	24.6	48.5

TABLE 6.22 Comparison of response with histological subtyping

TABEL 6.22 Vergelijking van de response met de histologische subtypering

Response	N	Histological subtyping			
		II-1 (%)	II-2 (%)	II-3 (%)	II-4 (%)
CR	24	5 (21)	4 (17)	10 (42)	5 (21)
PR	15	4 (27)	2 (13)	6 (40)	3 (20)
NR	14	2 (14)	4 (29)	2 (14)	6 (43)

6.3.5.2. Lange overlevers

De patienten die langer dan 2 jaar in leven zijn gebleven na het begin van de therapie zijn apart bekeken. Gegevens hierover zijn vastgelegd in tabel 6.23.

Het betreft 5 patienten die geen opvallende karakteristiek hadden en waarvan de gemiddelde leeftijd ongeveer gelijk is aan die van de overige patienten.

TABLE 6.23 Patients surviving more than two years after starting treatment

TABEL 6.23 Patiënten, langer dan 2 jaar in leven, na aanvang van de therapie

Patient no.	Age (yrs.)	Smo-king	Cara	L/M	BSE 15 (+)	Response	Histology
59	51	+	+	L	—	CR	II-4
52	63	+	—	L	+	CR	II-3
51	52	+	—	L	+	CR	II-4
41	61	+	+	L	—	CR	II-4
43	63	+	+	L	—	CR	CYT
All (N = 5)	Mean: 58	100%	+ ...60%	L: 100%		CR = 100%	
Others (N = 59)	Mean: 59.8	91.5%	+ ...69.5%	L: 68%		CR = 46%	

Alle patiënten blijken tot de groep locoregionale processen te behoren en allen vertonen een complete response. 3 Van de 5 patiënten blijken voor te komen in de histologische subgroep (II-4 others). Dit is merkwaardig, aangezien in de vorige paragraaf gesteld is dat de NR-patiënten voornamelijk in deze groep te vinden zijn. Een en ander hoeft natuurlijk niet met elkaar in tegenspraak te zijn. Het aantal is echter zeer klein zodat hieraan geen conclusies kunnen worden verbonden.

Het profiel van de lange overlevers dat uit deze gegevens naar voren komt is dat van een patient met een locoregionaal proces die een complete response vertoont.

6.4. CONCLUSIES, AANBEVELINGEN

6.4.1. Stagering

Het stageringsonderzoek speelt een belangrijke rol bij het aantonen van metastasen in organen als skelet en cerebrum met het oog op de te verwachten complicaties van de metastasen ter

plaatse. In dit verband heeft de huidige stageringsopzet goed voldaan. In geval van twijfel aan de uitkomst zou het stageringsonderzoek uitgebreid kunnen worden met een echografisch onderzoek van lever, (Rasmussen 1972) of een CT-scan (Abrams 1978).

De staging is met name van groot belang voor die patienten die bij het onderzoek vooraf voor operatie in aanmerking lijken te komen. Dit is weliswaar bij een zeer beperkt aantal het geval, maar juist in deze groep bestaan kansen op een 5-jaars overleving. Ook valt hier verfijning van de staging door middel van echografisch onderzoek van de lever en een CT-scan te overwegen. Ook kan gedacht worden aan een diagnostische laparoscopie (Cohen 1979). Het blijft zeer de vraag hoever men met zijn stageringsonderzoek moet gaan, en of men niet op een gegeven moment bepaalde extra onderzoeken moet nalaten als de kans op meer informatie hierdoor niet veel groter wordt, terwijl het een extra belasting voor de patient is en tijd kost.

De waarde van de staging als prognostisch criterium is waarschijnlijk beperkt omdat de prognose eerder gerelateerd lijkt te zijn aan het voorkomen van een complete response dan het aantoonbaar zijn van metastasen op afstand (hoofdstuk 5 en tabel 6.14.). Daarvoor pleiten slechts gedeeltelijk de gegevens van de eigen serie, namelijk alle patienten met een lange overleving behorend in de groep van locoregionale processen.

6.4.2. Structuur van de therapie

6.4.2.1. Operatieve therapie

Operatieve therapie is op grond van de literatuurgegevens in hoofdstuk 2 toegepast bij die patienten die aan het criterium van een strikt kleine, strikt gelocaliseerde perifere haard voldoen (Lennox 1968, Higgins 1975, paragraaf 2.1.2.1.3.) en valt op basis van deze criteria aan te bevelen.

6.4.2.2. Chemotherapie

Chemotherapie als enige vorm van therapie heeft aangetoond een duidelijke verlenging van de overleving tot stand te kunnen

brengen (zie paragraaf 2.2.2.). Op grond van de aldaar beschreven argumenten biedt deze vorm van therapie wel goede resultaten maar is als enige vorm van therapie naar onze mening niet de aangewezen therapie voor het K.L.C. Misschien valt er in de toekomst nog te denken aan stimulering van het beenmerg met anabole steroïden (Kopera 1979).

6.4.2.3. Radiotherapie

De radiotherapie als enige vorm van therapie is naar onze mening geen aan te bevelen therapievorm. Hoewel de lokale resultaten wel goed zijn is ze voor een gedissemineerd proces als het K.L.C. meestal geen juiste benadering (zie paragraaf 2.2.3. en 2.2.5.4.2.).

6.4.2.4. Immunotherapie

Volgens de huidige stand van zaken in de immunotherapie bestaat er geen reden deze vorm van therapie als enige therapie toe te passen bij de behandeling van het K.L.C.

6.4.2.5. Combinatie chemo- en radiotherapie

Deze combinatietherapie is de meest gangbare vorm van therapie voor het K.L.C. Het in tweede instantie toedienen van radiotherapie op de thoracale afwijkingen is zinvol, aangezien met deze handelwijze de patienten die geen response vertonen op de chemotherapie herkend kunnen worden. De patienten krijgen dan een nieuwe kans door een tweede regime chemotherapie. Het blijkt achteraf onlogisch te zijn een tweede regime met minder cytostatica dan het eerste uit te rusten.

Aan de waarde van procarbazine in de combinatie chemotherapie valt te twijfelen (Eagan 1973, 1974). Daarom kan dit middel beter vervangen worden door MTX (Eagan 1973, 1974) of CCNU. Het is eveneens van belang een tweede cytostatisch regime samen te stellen waarvan een ongeveer even sterke werkzaamheid als van het eerste verwacht mag worden. Aangezien het VP 16-213 bewezen heeft bijzonder effectief te werken ten opzichte van het K.L.C. (Jungi 1975, Nissen 1976, Cohen 1977, Hansen 1977, Tucker 1978) dient dit middel ondergebracht te

worden in bijvoorbeeld regime II. Ook cytostatica als ADR of HXM (tabel 2.2.) verdienen een plaats in dit chemotherapie regime. Op het gebied van de specifieke orgaan-toxiciteit liggen voor het ADR met name nog wel bedenkingen bij de toepassing hiervan.

Of een derde cytostatisch regime geïndiceerd is kan niet beantwoord worden. Bij de eigen patientgroep is hieraan nauwelijks toegekomen, en in de literatuur bestaan er weinig of geen gegevens over.

Het is gebleken dat de radiotherapie een zinvolle toevoeging aan het therapiepakket is vooral ter verkrijging van een complete response in de eerste behandelingsfase bij patienten met locoregionale processen. De vraag rijst echter of met de radiotherapie-toepassing niet meer in de richting gegaan dient te worden van een specifieke indicatie. Uit de resultaten lijkt namelijk naar voren te komen dat de prognose waarschijnlijk eerder afhangt van de mate van response dan het al dan niet gemetastaseerd zijn van de tumor (Bunn 1977, Cohen 1979). Die speciale indicatie dient dan te zijn: een partiële response, zowel bij patienten met locoregionale processen als met metastasen op afstand.

Het valt aan te bevelen bij CR-patienten zowel bij de groep met locoregionale processen als met metastasen op afstand geen aanvullende radiotherapie toe te passen (Glatstein 1976, Williams 1977). Bij patienten met een complete response menen wij dat prophylactische hersenbestraling geïndiceerd is (Alexander 1977, Herman 1977, Williams 1977). Het is te hopen dat spoedig meer resultaten bekend worden over het altenerend toedienen van 2 chemotherapie regimes zoals bijvoorbeeld door Israel (1977) toegepast is. Tot nu bestaan nog onvoldoende argumenten om dit voorbeeld te volgen.

6.4.2.6. Recidief van de tumoractiviteit gedurende de therapie

De huidige procedure zoals vermeld in hoofdstuk 3 bij het voorkomen van recidieven van tumoractiviteit voldoet. Veranderingen hoeven naar onze mening hierin niet te worden aangebracht.

SAMENVATTING

Dit proefschrift geeft een overzicht van de behandelingsmethoden voor het kleincellig anaplastisch longcarcinoom (K.L.C.). Daarnaast beschrijft het de resultaten in de behandeling van een reeks patienten met chemotherapie en radiotherapie. Het doel van dit onderzoek is te beoordelen of deze vorm van therapie betere resultaten biedt ten aanzien van overlevingsduur en kwaliteit van het leven, dan de behandelingswijze voor het K.L.C. zoals eerder in de afdeling longziekten, Academisch ziekenhuis, Groningen en bij 3 onderzoekers die een vergelijkbaar regime van chemotherapie gebruikten, werd toegepast.

In hoofdstuk 1 wordt een korte beschrijving gegeven van het K.L.C., aangegeven wordt dat het K.L.C. een geheel aparte plaats inneemt onder de longcarcinomen.

In hoofdstuk 2 wordt het K.L.C. beschreven aan de hand van het röntgenbeeld, de macroscopie, microscopie en het electronen-microscopisch beeld. Bonikos (1977) en Breeze (1977) hebben gesuggererd dat het K.L.C. ontstaat uit de K-cel van het bronchusslijmvlies. Deze K-cel kan aanleiding geven tot vorming van 2 soorten tumoren: het carcinoid en het K.L.C. In het tumorgedrag onderscheidt het K.L.C. zich van andere longcarcinomen door een zeer snelle groei, en door metastasering in een vroeg stadium, zowel haematogeen als lymphogeen.

Uit de literatuurgegevens zou op te maken zijn dat slechts een zeer klein percentage van het K.L.C. in aanmerking komt voor operatieve therapie, mits de primaire tumor klein is, buiten het hilus gebied is gelegen en metastasering niet is aangetoond. In een enkele publicatie wordt dan wel goede overlevingspercentages bereikt (Higgins 1975). Het K.L.C. blijkt voor een aantal chemotherapeutica goed gevoelig te zijn, (Selawry 1974, Broder 1977). De therapie met een combinatie van meerdere cytostatica verdiende de voorkeur boven monotherapie. (Selawry 1973, Broder 1977).

Gelijktijdig toedienen van cytostatica verdient de voorkeur boven het na elkaar toedienen hiervan (Alberto 1975), bovendien is stoots-gewijze toediening te prefereren boven continue toediening van de cytostatica (Burchenal 1977). Er zijn betere resultaten bereikt door opvoering van de (standaard)-dosering van de cytostatica (Cohen 1977). Bij de keuze en doseringen van cytostatica is het toxische effect

op het beenmerg echter vaak een beperkende factor.

Combinatie chemotherapie met 3 of meer cytostatica geeft een beter resultaat voor wat betreft de response en overleving dan met 2. (Bunn 1977).

Het K.L.C. is bijzonder gevoelig voor radiotherapie. Door de kenmerkende vroege disseminatie van het K.L.C. schiet deze vorm van therapie echter vaak tekort. Sommige localisaties van metastasen zijn echter met radiotherapie ook goed te behandelen (paragraaf 2.2.3.2.2.). Met name geldt dit voor hersenmetastasen en skelet metastasen. Radiotherapie kan op 2 wijzen worden toegediend, namelijk via de split-course en de single-course methode. Voordelen van de split-course radiotherapie lijken er niet te bestaan (Levitt 1967, Holsti 1973). Een dosering van 3000 tot 4000 Rad, toegepast in 4 tot 5 weken lijkt meestal voldoende effect te hebben ter bestrijding van de tumoractiviteit in het bestraalde gebied (Bloedorn 1975). Bijwerkingen op het funktionerende beenmerg zijn acceptabel indien niet meer dan 20 tot 25% hiervan in het bestralingsgebied ligt (Seijdel 1978).

Immunostimulatie als behandelingsvorm voor het K.L.C. is slechts in enkele publicaties vermeld, meestal in combinatie met andere vormen van therapie. Uit de literatuurgegevens lijkt in enkele gevallen een voordeel te bestaan indien intrapleurale toediening van BCG post-operatief wordt toegepast (McKneally 1976).

Onder combinatietherapie wordt verstaan een combinatie van 2 of meer van de volgende elementen in de behandeling: operatieve therapie, chemotherapie, radiotherapie en immunotherapie. De volgende combinaties zijn bestudeerd:

- a. operatieve therapie en chemotherapie: het toevoegen van chemotherapie aan operatieve therapie geeft geen duidelijke verbetering van de overleving te zien (Slack 1970).
- b. operatieve therapie en radiotherapie: deze combinatie valt in te delen in pre-operatieve bestraling en post-operatieve bestraling. Geen van beide resulteert in een duidelijke verbetering van de overleving, ten opzichte van operatieve therapie alleen (Bates 1974, Abramson 1962).
- c. chemo- en radiotherapie: de chemotherapie in deze combinatie is waardevol (Bunn 1977), toevoegen van radiotherapie aan de

chemotherapie geeft waarschijnlijk geen belangrijke verbetering van de overleving te zien, de meningen hierover zijn echter verdeeld (Williams 1977, Bunn 1977). Door de meeste auteurs wordt bij de combinatie van chemo- en radiotherapie geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met locoregionale processen en patiënten met metastasen op afstand.

- d. immunotherapie en chemotherapie: hierover wordt in 1 publicatie gunstige resultaten vermeld (Israel 1977).
- e. combinatie van immunotherapie met chemo- en radiotherapie: deze proefopzet levert geen voordeel op voor de overleving ten opzichte van behandeling met chemo- en radiotherapie (Holoye 1978).

Op basis van de literatuurgegevens is een keuze gemaakt voor een vorm van gecombineerde therapie bij het K.L.C., bestaande uit de componenten chemotherapie en radiotherapie. Er is gekozen voor beginnen van de behandeling met chemotherapie. Er zijn meerdere regimes chemotherapie gekozen zodat bij onwerkzaamheid van 1 regime een tweede kan worden ingeschakeld en eventueel ook een derde. Het eerste regime bestaat uit de cytostatica cyclofosfamide (CF), vincristine (VCR) en procarbazine (PCB). Het tweede regime samengesteld uit de cytostatica CCNU* en methotrexaat (MTX). Als derde regime is gekozen het cytostaticum VP 16-213. Gekozen is voor een behandelingsduur van 2 jaar. Een voorwaarde voor het staken van de therapie is dat de patient tenminste 1 jaar zonder tumoractiviteit onder behandeling geweest moet zijn. Teneinde het effect van de chemotherapie gescheiden van dat van de radiotherapie te kunnen beoordelen wordt de radiotherapie pas in tweede instantie toegediend. Het bestralingsgebied omvat het tumorgebied, het mediastinum en de supraclaviculaire lymphkliergebieden (paragraaf 2.3.4.).

De uitwerking van dit beleid is vastgelegd in hoofdstuk 3. In hoofdstuk 3 worden eerst de definities besproken alsmede selectie criteria, daarna het onderzoek vooraf en het therapieschema.

Hoofdstuk 4 geeft de algemene gegevens van de patient met een K.L.C. weer die door ons behandeld zijn. Iedere patient wordt gestageerd volgens de T.N.M. classificatie. Ook de histologische gegevens staan hier vermeld. De gegevens van de "oude patientengroep" en die van literatuurgroepen van patienten die volgens een vergelijkbaar

* CCNU = 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosurea.

regime zijn behandeld worden hier eveneens besproken.

Hoofdstuk 5 geeft de resultaten van deze therapie weer. De response in eerste instantie is opgemaakt na 20 weken behandeling. Bij de patientengroep met locoregionale processen ($N = 45$) vertoonden 21 patienten een complete response (CR), 18 patienten hadden een partiele response (PR) en slechts 1 patient bleef non-responder (NR). Binnen 20 weken waren 5 patienten overleden in deze groep.

Bij de patienten met metastasen op afstand ($N = 19$) werd na 20 weken een CR vastgesteld bij 6 patienten, en een PR bij 3 patienten. 2 Patienten bleken non-responder (NR) en 8 patienten waren inmiddels overleden. Patienten met locoregionale processen vertonen een significant langere overleving dan patienten met metastasen op afstand. Vergelijkingen zijn gemaakt met de "oude patientengroep" en de 3 literatuurgroepen.

In hoofdstuk 6 wordt een analyse van de resultaten gegeven. De patienten die een langere overleving vertoonden hebben in het algemeen een beter "welbevinden" dan de patienten die korter leefden. Patienten die in een manifest slechte lichamelijke conditie verkeerden vertoonden in het algemeen een veel kortere overleving dan de overige patienten.

Bij de laboratoriumgegevens blijkt de hoogte van de BSE geen duidelijke relatie te vertonen met de duur van de overleving van de patienten. Alleen patienten met een BSE minder dan 15 mm vertonen in het algemeen een langere overleving dan patienten met een BSE meer dan 15 mm. Patienten met een CR leven significant langer dan patienten met PR, en deze leven weer significant langer dan NR patienten. De mate van response en de gemiddelde overleving is in tabel 6.18. vergeleken met die van 3 literatuurgroepen die eenzelfde therapie regime gebruikten (Choi 1976, Nixon 1975, Wittes 1977).

De gemiddelde overleving voor de verschillende histologische subtypes van het K.L.C. ontloopt elkaar niet duidelijk. De gemiddelde overleving voor de gehele patientengroep is 44,4 weken. Dit komt ongeveer overeen met die van de meeste grote series in de literatuur. De response percentages van Nixon zijn beter dan die van dit onderzoek. De overlevingspercentages ontlopen elkaar niet veel. De getallen van Choi geven een lagere gemiddelde overleving dan in het

onderzoek. De overlevingsresultaten van Wittes zijn opvallend goed, de verklaring hiervoor ligt wellicht in de selectie van zijn patiëntenmateriaal.

In de literatuur worden de beste resultaten in de behandeling van het K.L.C. geboekt door Hansen (1977) en Alexander (1977) bij de gecombineerde chemo- en radiotherapie, bij de combinatie chemotherapie bereiken Mannes (1978) en Cohen (1977) de beste resultaten.

In totaal hebben 40 patiënten in eerste instantie radiotherapie op het thoracale proces toegediend gekregen. Bij 16 patiënten werd later een recidief vastgesteld in bestraald gebied. Dit is 40% van het totaal. Hersenmetastasen werden bij 10,9% van de patiënten tijdens het beloop van de therapie aangetroffen. In paragraaf 6.4. worden de volgende conclusies getrokken.

1. operatieve therapie is geïndiceerd bij patiënten met een K.L.C. die voldoen aan de voorwaarden van een strikt gelocaliseerde, perifeer gelegen tumor.
2. chemotherapie als enige vorm van therapie biedt goede resultaten voor wat betreft response en overleving, mits combinaties met meerdere cytostatica gebruikt worden.
3. de radiotherapie als enige vorm van therapie is niet aan te bevelen.
4. toepassing van immunotherapie als enige vorm van therapie bij het K.L.C. verdient evenmin aanbeveling.
5. aan de combinatie van chemo- en radiotherapie dient de voorkeur gegeven te worden bij de behandeling van het K.L.C.

Er dient gestreefd te worden naar 2 gelijkwaardige chemotherapeutische regimes, beide bestaande uit tenminste 3 cytostatica. Aan de waarde van PCB in de combinatie chemotherapie wordt getwijfeld (Eagan 1973, 1974).

Hoewel in dit behandelingsschema het procarbazine een onderdeel vormt van het chemotherapeutische regime valt in de toekomst te overwegen dit middel te vervangen door bijvoorbeeld MTX of CCNU.

Bij onze patiënten is de radiotherapie een zinvolle toevoeging aan het therapiepakket gebleken, vooral ter verkrijging van een CR in de eerste behandelingsfase. Ze wordt momenteel alleen toegepast bij patiënten met locoregionale processen. In de toekomst dient onder-

zocht te worden of ze eveneens nuttig is bij patienten met een partiele response in de groep met metastasen op afstand.

Het valt aan te bevelen bij CR-patienten op de chemotherapie geen aanvullende radiotherapie toe te passen. Op grond van de huidige literatuurgegevens lijkt het aan te bevelen om bij de toekomstige behandelingsschema van patienten met een K.L.C. prophylactische hersenbestraling in te voeren voor de patienten met een CR (Bunn 1978).

Door een aanpassing van het huidige therapiebeleid, op grond van bovengenoemde suggesties valt wellicht een verdere verbetering van de overleving te realiseren bij patienten met een K.L.C.

SUMMARY

In this thesis the therapeutic regimens for small cell anaplastic carcinoma of the lung (SCL) are reviewed. In addition, the results of a course of combined chemotherapy and radiotherapy in a series of patients with SCL are presented. The purpose of this study was to investigate, whether this regimen of combination therapy improves survival and subjective well-being of the patients as compared both with previously used therapeutic regimens for SCL in the Department of Pulmonology, Academic Hospital, Groningen and the regimens used by Choi (1976), Nixon (1975), and Wittes (1977).

In chapter 1, the differences of SCL in respect of its morphology, clinical behaviour, and therapy, as compared with other types of bronchial carcinoma, are outlined.

In chapter 2, the literature concerning the radiologic, macroscopic, microscopic and electron microscopic characteristics of SCL is discussed more in detail. Bonikos (1977) and Breeze (1977) suggested that SCL, as well as the bronchial carcinoids, is derived from the K-cell of the bronchial mucosa.

The biological behaviour of SCL, as compared with other types of bronchial carcinoma, is characterized by a very high growth rate and early occurring metastases, both haematogenic and lymphogenic.

Data compiled from the literature suggest that only very few cases of SCL should be treated by surgery, i.e. if it concerns a small, extra-hilar primary tumor without demonstrable metastases. Under these conditions, good results of surgical therapy have been reported (Higgins 1975).

A good response of SCL to several chemotherapeutic drugs has been reported (Selawry 1974, Broder 1977). The combined use of several chemotherapeutic drugs is preferred to monotherapy (Selawry 1973, Broder 1977), and simultaneous administration of these drugs is preferred to alternating administration (Alberto 1975). In addition, administration in shots is preferred to a continuous dosage (Burchenal 1977) and improvement of the results has been reported by raising formerly advised dosage of these drugs (Cohen 1977). However, bone-marrow toxicity comprises a limiting factor in choice and dosage of the chemotherapeutic drugs. A combined chemotherapy, including three or more different drugs improves

response and survival as compared with a regimen including only two drugs (Bunn 1977).

Although SCL is exceptionally radiosensitive, radiotherapy often fails because of the characteristically early occurring metastases in SCL. Nevertheless, some localisations of metastases can also be treated by radiotherapy with good results (paragraph 2.2.3.2.2.), e.g. cerebral and skeletal metastases.

For radiotherapy, two methods have been advocated: the single-course and the split-course method. Advantage of the split-course method was not demonstrated (Levitt 1967, Holsti 1973). A dosage of 3000-4000 Rad, applied in 4-5 weeks, is recommended to eliminate tumorgrowth in the irradiated region (Bloedorn 1975). Side effects on bone-marrow remain within acceptable limits, provided that the irradiated part of functional bone-marrow does not exceed 20-25% (Seijdel 1978).

Immunostimulation has only incidentally been reported in relation to SCL, mostly in combination with other therapeutic measures. Some advantage has been reported from intrapleural application of BCG post-operatively (McKneally 1976).

Combination therapy is defined as any therapy, in which a combination is used of two or more of the following elements: surgical therapy, chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy. The next combinations have been discussed:

- a. Combined surgery and chemotherapy. Addition of chemotherapy to surgery does not result in improvement of survival (Slack 1970).
- b. Combined surgery and radiotherapy. This combination may be subdivided in regimens with pre-operative or post-operative irradiation. None of these regimens results in improvement of survival, as compared with surgical monotherapy (Bates 1974, Abramson 1962).
- c. Chemotherapy and radiotherapy. The value of chemotherapy in this regimen has been well established (Bunn 1977). However, the beneficial effect of addition of radiotherapy remains controversial (Williams 1977, Bunn 1977). Most authors do not select their patients in a group concerning only locoregional processes and a group with proven distant metastases.
- d. Immunotherapy and chemotherapy. Advantage of this type of

- combination therapy has only been reported by Israel (1977).
- e. Immunotherapy, chemotherapy and radiotherapy. No improvement has been reported of addition of immunotherapy to regimens of combined chemotherapy, and radiotherapy (Holoye (1978).

The choice of the therapeutic regimen, the results of which are reported in this thesis, is based on data from the literature and constitutes of a combination of chemotherapy and radiotherapy. Therapy is started with chemotherapeutic drugs. Several combinations of chemotherapeutic drugs were selected. In the case of failure of tumor-response to one of these combinations, a second and eventually a third combination of drugs could be used. The first-choice regimen constitutes of the drugs Cyclofosfamide (CF), Vincristine (VCR) and Procarbazine (PCB). The second combination of drugs is CCNU* and Methotrexate (MTX), and the third-choice chemotherapeutic regimen constitutes of VP 16-213 only. Therapy is continued for at least two years and is only discontinued if the patient is for at least one year under treatment without demonstrable tumoractivity. To enable appraisal of the effect of chemotherapy and radiotherapy separately, radiotherapy is only started in the second stage of this therapeutic regimen. The irradiated region includes the region of the primary tumor, the mediastinum and the supraclavicular lymph-nodes (paragraph 2.3.4.).

Definitions are formulated in chapter 3 and the selection criteria for the patients are discussed as well as the diagnostic procedure before treatment and details of the therapeutic regimen.

In chapter IV, the data concerning the patients admitted to this therapeutic trial are compiled. Each patient was staged according to the T.N.M.-classification and the histological findings are summarized. In addition, data concerning the "reference groups" of patients, i.e. the "former SCL-patient group" from the Department of Pulmonology, Academic Hospital, Groningen, and the data from Choi (1976), Nixon (1975) and Wittes (1977) are presented.

In chapter V, the results of this combination therapy are presented. The response to therapy was first evaluated after 20 weeks of treatment.

In the group with locoregional tumorgrowth ($n = 45$) 21 patients showed complete response (CR), 18 patients a partial response (PR)

* CCNU = 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosurea.

and one patient was a non-responder (NR). Five patients from this group died within 20 weeks after therapy was started. In the group with distant metastases ($n = 19$) 6 patients showed CR after 20 weeks of treatment, and 3 patients had a PR. Two patients were NR and 8 patients died within this 20-week-period.

Cases of locoregional tumor growth showed a significant longer survival than patients with distant metastases.

In chapter 6, the results of this therapeutic regimen are analysed and compared with the reference groups mentioned in chapter 4. Patients with longer survival times scored higher in subjective well-being. Patients in evidently bad physical condition showed much shorter survival times than all other patients. As far as laboratory data are concerned, the only correlation was with the erythrocyte sedimentation rate (ESR), patients with an ESR of less than 15 mm/h survived longer than patients with an ESR of more than 15 mm/h. Cases of CR showed significant longer survival times than PR-cases, which, in turn, showed better survival than NR-patients. Response and mean survival in this study are compared with the results in the reference groups in table 6.18. The response-percentages of Nixon are better than those of the present study.

Mean overall survival time of the patients included in this study is 44,4 weeks, which corresponds well with the results in the reference groups, although the results of Choi indicate a somewhat shorter survival time. Mean survival times for histological subtypes of SCL do not show significant differences. The results of Wittes are surprisingly good. This is probably caused by differences in the selection criteria.

Forty patients were initially treated with radiotherapy. From this group, 16 patients developed re-occurrence of tumor-growth in the irradiated region (40%).

Cerebral metastases developed in 10,9% of the patients during therapy.

In paragraph 6.4. the following conclusions are formulated:

1. Surgical therapy is indicated in cases of SCL with small extrahilar intrapulmonary tumors and without demonstrable distant metastases.
2. Chemotherapy results in relatively good response and survival in the treatment of SCL, provided that several drugs are used in combination.

3. Radiotherapy alone should not be recommended in the treatment of SCL.
4. Immunotherapy alone should not be recommended in the treatment of SCL.
5. Combination therapy including chemotherapy (with the simultaneous use of at least 3 cytostatic drugs) and radiotherapy provides the best results in the treatment of SCL among the regimens studied.

Although the regimen, used in the present study, included PCB, the studies of Eagan (1973, 1974) suggest that this drug may be of little value in the treatment of SCL. Therefore, in future studies the use of MTX or CCNU instead of PCB should be considered. The results of the present study indicate that radiotherapy is of value in obtaining CR in the initial stage of treatment. So far, radiotherapy was only used in cases of locoregional processes.

Future studies should investigate the value of radiotherapy in cases of PR and distant metastases.

It is recommended, that no additional radiotherapy is used in patients with CR on chemotherapy, although according to Bunn (1978) prophylactic cerebral irradiation should be considered in such cases.

Modification of the therapeutic regimen used in this study, according to the above mentioned recommendations will presumably result in further improvement of survival and subjective well-being of patients with SCL.

LITERATUUR

- 1 Abrams, H.L., B.J. McNeal, (1978), *N. Eng. J. Med.* 298:255.
- 2 Abramson, N., P.J. Cavanaugh, (1970), *Radiol.* 96:627.
- 3 Abeloff, M.D., D.S. Ettinger, B. Baylin, T. Hazra, (1976), *Cancer* 38:1394.
- 4 Alberto, P., (1973), *Cancer Chemother. Rep.* 4:199.
- 5 Alberto, P., K.W. Brunner, G. Martz, J.P. Obrecht, (1976), *Cancer* 38:2208.
- 6 Alexander, M., E.J. Glatstein, D.S. Gordon, J.R. Daniëls, (1977), *Cancer Treat. Rep.* 61:1.
- 7 Azzopardi, J.G., (1959), *J. Path. Bact.* 78:513.
- 8 Bagley, C.M., (1976), *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* 790.
- 9 Barnard, J., (1926), *J. Path. Bact.* 29:241.
- 10 Bartter, F.C., W.B. Schwartz, (1967), *Amer. J. Med.* 42:790.
- 11 Bates, M., R. Hurt, V. Levison, M. Sutton, (1974), *Lancet* I:1134.
- 12 Bates, M., (1975), *Amer. Heart J.* 89:675.
- 13 Bell, C.E., S. Seetharam Jr., R.C. McDaniel, (1976), *J. Immunol.* 116:1236.
- 14 Bell, C.E., S. Seetharam Jr., (1977), *J. Immunol.* 118:826.
- 15 Bensch, K.G., G.B. Gordon, L.R. Miller, (1965), *Cancer* 18:592.
- 16 Bensch, K.G., B. Corrin, R. Pariente, (1968), *Cancer* 22:1163.
- 17 Bennet, D.E., R.R. Million, L.V. Ackerman, (1969), *Cancer* 23:1001.
- 18 Bergsagel, D.E., D. Phil, R.D.T. Jenkin, J.F. Pringle, D.M. White, J.C.M. Fetterly, D.J. Klaassen, R.S.R. McDermot, (1972), *Cancer* 30:621.
- 19 Bitram, J.D., R.K. Desser, T.R. Demeester, M. Colman, R. Evans, A. Billings, M. Griem, L. Rubinstein, Ch. Shapiro, H.M. Golomb, (1976), *Cancer* 60:1225.
- 20 Bleehan, N.M., (1977), *Proc. Second. Nat. Cancer. Inst. Conf. on Lung Cancer Treatment* 8:4.
- 21 Bloedorn, F.G., (1975), In G.H. Fletcher., *Textbook of radiotherapy*, Lea and Febiger Philadelphia.
- 22 Bonikos, D.S., K.G. Bensch, (1977), *Amer. J. Med.* 63:765.
- 23 Breeze, R.G., E.B. Wheeldon, (1977), *Amer. Rev. Resp. Dis.* 116:705.
- 24 Brereton, H.D., C.H. Kent, R.E. Johnson, (1977), *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:275.
- 25 Bringham, B.A., P.A. Bunn, J.D. Minna, M.H. Cohen, D.C. Ihde, S.E. Shackney, (1978), *Cancer* 42:2880.
- 26 Broder, L.E., H.H. Hansen, (1977), *Cancer* 9:147.
- 27 Bromley, L.L., L. Szur, (1955), *Lancet* II:937.
- 28 Burchenal, J.H., (1977), *Seminars Oncol.* 4:135.
- 29 Bunn, P.A., M.A. Cohen, D.C. Ihde, B.E. Fossieck, M.J. Matthews, J.D. Minna, (1977), *Cancer Treat. Rep.* 61:333.
- 30 Bunn, P.A. Jr., J.L. Nugent, M.J. Matthews, (1978), *Seminars Oncol.* 5:263.
- 31 Campobasso, O., B. Invernizzi, M. Musso, F. Berrino, (1974), *Br. J. Cancer* 29:240.
- 32 Carmack-Holmes, E., K.P. Ramming, J. Mink, W.F. Coulson, D.L. Morton, (1977), *Lancet* II:586.
- 33 Chabner, B.A., (1977), *New Engl. J. Med.* 297:213.
- 34 Chahinian, P., (1976), In *Lung Cancer*, Academic Press, New York.
- 35 Chahinian, P., (1977), *Jama* 237:2392.
- 36 Charkes, N.D., D.M. Sklaroff, I. Young, (1966), *Am. J. Roentgen* 96:647.
- 37 Charkes, M.D., (1970), *Radiol. Clin. of N. Am.* VIII:259.
- 38 Choi, C.H., R.W. Carey, (1976), *Cancer* 37:2651.
- 39 Cohen, M.H., L.E. Broder, B.E. Fossieck, D.C. Ihde, J.D. Minna, (1977), *Cancer Treat. Rep.* 61:489.

- 40 Cohen, M.H., L.E. Broder, B.E. Fossieck, M. Bull, D.C. Ihde, J.D. Minna, (1977), *Cancer Treat. Rep.* 61:485.
- 41 Cohen, M.H., P.J. Creaven, B.E. Fossieck, L.E. Broder, O.S. Selawry, A.V. Johnston, C.L. Williams, J.D. Minna, (1977), *Cancer Treat. Rep.* 61:349.
- 42 Cohen, M.H., (1978), *Seminars Oncol.* V:234.
- 43 Cohen, M.H. (1979), E.O.R.T.C.-Congres, Brussel.
- 44 Collins, V.P., R.K. Loeffler, H. Tivey, (1956), *Am.J. Roent. Rad. Ther. Nucl. med.* 76:988.
- 45 Comis, R., S. Ginsberg, J. Goldberg, H.T. Dale, J. Brown, G. King, A.J. Gottlieb, (1976), *Proc. Am. Ass. Cancer. Res.* 17:280.
- 46 Creasy, W.A., (1977), in. *Cancer 5*, Plenum. Press.
- 47 Dombernowski, P., F. Hirsch, H.H. Hansen, B. Hainau, (1978), *Cancer* 41:2008.
- 48 Dombernowski, P., H.H. Hansen, (1978), *Acta Med. Scand.* 204:513.
- 49 McDowell, E.M., L.A. Barret, B.F. Trump, (1976), *Lab. Invest.* 34:202.
- 50 Eagan, R.T., L.M. Maurer, R.J. Forcier, M. Tulloh, (1973), *Cancer* 32:371.
- 51 Eagan, R.T., L.M. Maurer, R.J. Forcier, M. Tulloh, (1973), *Cancer* 33:527.
- 52 Eagan, R.T., D.T. Carr, D.T. Coles, D.E. Dines, R.E. Ritts Jr., (1974), *Cancer Chemother. Rep.* 58:913.
- 53 Eagan, R.T., D.T. Carr, S. Frytak, J. Rubin, R.E. Lee, (1976), *Cancer Treat. Rep.* 60:949.
- 54 Eagan, R.T., D.T. Carr, R.E. Lee, S. Frytak, J. Rubin, D.T. Coles, (1977), *Cancer Treat. Rep.* 61:93.
- 55 Edmondson, J.H., S.W. Lagakos, O.S. Selawry, C.P. Perlia, J.M. Bennet, F.M. Muggia, G. Wampler, H.S. Brodofski, (1976), *Cancer Treat. Rep.* 60:925.
- 56 Edwards, F.R., F. Whitwell, (1978), *Thorax* 33:250.
- 57 Einhorn, L.H., W.H. Fee, M.O. Faber, R.B. Livingston, J.A. Gottlieb, (1976), *JAMA* 235:1225.
- 58 Eisert, D.R., J.D. Cox, R. Komaki, (1976), *Cancer* 37:2665.
- 59 Emani, B., D.J. Lee, J.E. Munzenrider, (1978), *Cancer* 41:124.
- 60 Feld, R., J.F. Pringle, C.W. Keen, I.C. Quirt, J.E. Curtis, (1977), *Proc. Second Nat. Canc. Inst. Conference on Lung. Cancer Treatment.* 14(16).
- 61 Focan, C., (1975), *Nouv. Presse Méd.* 4:2709.
- 62 Forbes, J.T., F.A. Greco, R.K. Oldham, (1978), *Seminars Oncol.* 5:263.
- 63 Fox, W., J.G. Scadding, (1973), *Lancet* II:63.
- 64 Gilby, E.D., P.K. Bondy, R.L. Morgan, T.J. McElwain, (1977), *Cancer* 39:1959.
- 65 Gillette, R.W., D.A. Wunderlich, (1978), *Cancer Res.* 38:3146.
- 66 Ginsberg, S.J., G.B. King, R.W. Tinsley, A. Fitzpatrick, (1976), *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* 125.
- 67 Glatstein, E, (1976), *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* 17:262.
- 68 Goldberg, E.M., C.M. Shapiro, A.A. Glicksman, (1974), *Seminars. Oncol.* 1:205.
- 69 Goldberg, I.H., T.A. Beerman, R. Poon, (1977), in *Cancer 5*, Plenum. Press. New York.
- 70 Greco, F.A., R.L. Richardson, S.F. Schulman, S. Stroup, R.K. Oldham, (1978), *Brit. Med.J.* 2:10.
- 71 Green, R.A., E. Humphrey, H. Close, M.E. Patno, (1969), *Am. J. Med.* 46:516.
- 72 Hage, E., (1972), *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 80:225.
- 73 Hage, E., (1973), *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 81:64.

- 74 Hansen, H.H., O.S. Selawry, J.F. Holland, (1971), Br. J. Cancer 25:298.
- 75 Hansen, H.H., F.M. Muggia, R. Andrews, O.S. Selawry, (1972), Cancer 30:315.
- 76 Hansen, H.H., O.S. Selawry, D. Cara, (1974), Prox. XI. Inter. Cancer Congress 592.
- 77 Hansen, H.H., O.S. Selawry, R. Simon, D.T. Carr, C.E. van Wijk, R.D. Tucker, R. Sealy, (1976), Cancer 38:2201.
- 78 Hansen, M., F. Hirsch, P. Dombernowski, H.H. Hansen, (1977), Cancer 40:633.
- 79 Hansen, H.H., P. Dombernowski, M. Hansen, F. Hirsch, (1978), Ann. Int. Med. 89:177.
- 80 Hattori, S., M. Matsuda, R. Tateishi, H. Nishihara, T. Horai, (1972), Cancer 30:1014.
- 81 Hellman, S., M.M. Kligerman, C.F. von Essen, (1964), Radiol. 82:1055.
- 82 Herman, T.S., S.E. Jones, L.J. McMahon, R.E. Lloyd, R.S. Heusinkveld, R.C. Miller, S.E. Salmon, (1977), Cancer Treat. Rep. 61:875.
- 83 Higgins, G.A., (1972), Cancer 30:1383.
- 84 Higgins, G.A., T.W. Shields, R.J. Keehn, (1975), Arch. Surg. 110:570.
- 85 Hirsch, F., H.H. Hansen, P. Dombernowski, B. Hainau, (1977), Cancer 39:2563.
- 86 Holoye, P.Y., M.L. Samuels, (1975), Chest. 67:675.
- 87 Holoye, P.Y., M.L. Samuels, V.J. Lanzotti, T. Smith, H.T. Barkley, (1977), JAMA 237:1221.
- 88 Holoye, P.Y., M.L. Samuels, T. Smith, J.G. Sinkovics, (1978), Cancer 42:34.
- 89 Holsti, R.L., (1973), Cancer Chemother. Rep. 4:165.
- 90 Homan van der Heide, J.H., H.C. Stam, A.M. v.d. Wal, (1974), Les Bronches. 24:70.
- 91 Hornback, N.B., L. Einhorn, H. Shidnia, B.T. Joe, M. Krause, B. Furnas, (1976), Cancer 37:2658.
- 92 Hyde, L., J. Yee, R. Wilson, M.E. Patno, (1965), JAMA 193:140.
- 93 Israel, L., (1974), Scand. J. Resp. Dis. 89:95.
- 94 Israel, L., A. Depierre, C. Choffel, B. Milleron, R. Edelstein, (1977), Cancer Treat. Rep. 61:343.
- 95 Jansen, H.M., (1978), Immunological Studies of Patients with Bronchial Carcinoma. Proefschrift, Groningen.
- 96 Joachim, H.L., B.H. Dorsett, E. Paluch, (1976), Cancer 38:2296.
- 97 Johnson, R.E., H.D. Brereton, C.H. Kent, (1976), Lancet II:289.
- 98 Jungi, W.F., H.J. Senn, (1975), Cancer Chemother. Rep. 59:737.
- 99 Jungi, W.F., H.J. Senn, C. Beckmann, R. Flury, R. Frey, E. Holdener, (1975), Schweiz. Med. Wschr. 42:1365.
- 100 Kane, R.C., R. Cashdollar, D.D. Beiler, J.T. Fazekas, A.M. Bernath, (1977), Proc. Am. Ass. Canc. Res. 18:136.
- 101 Karnofski, D.A., W.H. Abelmann, L.F. Craver, (1948), Cancer 1:634.
- 102 Kato, Y., T.B. Ferguson, D.E. Bennet, T.H. Burford, (1969), Cancer 23:517.
- 103 Kent, C.H., H.D. Brereton, R.E. Johnson, (1977), Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys. 2:427.
- 104 Kern, W.H., J.C. Jones, N.D. Chapman, (1969), Cancer 21:772.
- 105 Keijser, A.H., (1970), Het effect van gefractioneerde röntgenbestraling op hart en aorta. Proefschrift, Rotterdam.
- 106 McKneally, M.F., C. Maver, H.W. Kausel, (1976), Lancet 1:377.
- 107 Kopera, H., (1979), Het hormoon. 18:23.
- 108 Krejberg, L., (1967), Histological typing of Lung Tumors, World Health Organization, Geneva.
- 109 Küböck, J., (1975), Mitteilungen der Osterr. Sanitätsverwaltung 9:1.

- 110 Laing, A.H., R.J. Berry, C.R. Newman, P. Smith, (1975), *Lancet* 1:129.
- 111 Laing, A.H., R.J. Berry, (1975), *Lancet* 11:7946.
- 112 Lauwerijns, J.M., J.C. Peuskens, (1969), *Life Sci.* 8:577.
- 113 Lee, R.E., (1974), *Seminars Oncol.* 1:245.
- 114 Lennox, S.C., G. Flavell, D.J. Pollock, V.C. Thompson, J.L. Wilkins, (1968), *Lancet* 11:7575.
- 115 Levitt, S.H., C.R. Bogardus, D. Ladd, (1967), *Radiol.* 88:1159.
- 116 Levitt, M., A. Meikle, N. Murray, B. Weinerman, (1978), *Cancer Treat. Rep.* 62:131.
- 117 Livingston, R.B., T.N. Moore, (1976), *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* 17:152.
- 118 Livingston, R.B., T.N. Moore, L. Heilbrun, R. Bottomley, D. Lehane, S.E. Rivkin, T. Thigpen, (1978), *Ann. Int. Med.* 88:194.
- 119 Loeliger, E.A., A.Th.M. v. Veen, J.H.M. Souverijn, (1977), *Ned. T. Geneesk.* 121:175.
- 120 Lokich, J.J., (1975), *JAMA* 234:748.
- 121 Löwenbraun, S., S. Kraus, R. Smalley, (1975), *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* 16:246.
- 122 Ludlum, D.B., (1977), *Cancer* 5, In Plenum Press, New York.
- 123 Mackay, B., B.M. Osborne, R.A. Wilson, (1977), in *Lung Cancer, Clinical Diagnosis and Treatment*. Grune and Stratton, New York.
- 124 Mannes, P., R. Derriks, R. Mannes, (1978), *Lille Medical.* 23:187.
- 125 Margolis, R., H.H. Hansen, F.M. Muggia, S. Kanbouwa, (1974), *Cancer* 34:1825.
- 126 Martini, N., E.C. Clifton, E.J. Beattie jr., (1972), *Proc. 7th Nat. Canc. conf.* 739.
- 127 Matthews, M.J., S. Kanhouwa, J. Pickren, D. Robinette, (1973), *Cancer Chemother. Rep.* 4:63.
- 128 Matthews, M.J., (1976), in *Lung Cancer, Natural History Prognosis and Therapy*. Acad. Press. New York.
- 129 Miller, A.B., W. Fox, R. Tall, (1969), *Lancet* 11:7619.
- 130 Miller, W.E., (1977), in *Lung Cancer, Clinical Diagnosis and treatment*. Grune and Stratton, New York.
- 131 Moore, T.N., R. Livingston, L. Heilbrun, J. Ekringham, O. Skinner, J. White, D. Tesh, (1978), *Cancer* 41:2149.
- 132 Mountain, C.F., (1974), *Semin. Oncol.* 1:253.
- 133 Mountain, C.F., (1978), *Semin. Oncol.* 5:272.
- 134 M.R.C., (1966), *Lancet* 11:7471.
- 135 M.R.C., (1971), *Brit. Med. J.* 2:421.
- 136 Muggia, F.M., V.T. de Vira, (1972), *J. Lab. Clin. Med.* 80:297.
- 137 Muggia, F.M., S.K. Krezoski, H.H. Hansen, (1974), *Cancer* 34:1683.
- 138 Murray, N., A. Meikle, B. Weinerman, J. Tishler, E. Arnott, M. Levitt, (1977), *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* 18:299.
- 139 Newman, S.J., H.H. Hansen, (1974), *Cancer* 33:492.
- 140 Nissen, N.I., P. Dombernowski, H.H. Hansen, V. Larsen, (1976), *Cancer Treat. Rep.* 60:943.
- 141 Nixon, D.W., R.W. Carey, H.D. Suit, A.C. Aisenberg, (1975), *Cancer* 36:867.
- 142 Oldham, R.K., F.A. Greco, S.F. Schulman, (1977), *Proc. Second Nat. Canc. Inst. Conference on Lung Cancer Treatment.* 30:47.
- 143 Oertgen, H.F., (1977), *New Engl. J. Med.* 297:484.
- 144 Orie, N.G.M., H.J. Sluiter, K. de Vries, G.J. Tammeling, (1961), *Ned. T. Geneesk.* 105:2136.
- 145 Paterson, R., M.N. Russel, (1962), *Clin. Rad.* 13:141.

- 146 Perez, C.A., (1977), *Cancer* 39:901.
- 147 Ramsdell, J.W., R.M. Peters, A.T. Taylor, N.P. Alazraki, G.M. Tisi, (1977), *Journ. Thor. Cardiovasc. Surg.* 73:653.
- 148 Rasmussen, S.M., H.H. Holm, J.K. Kristensen, (1972), *Br. Med. J.* 2:500.
- 149 Rees, L.H., J.G. Ratcliffe, (1974), *Clin. Endocrinol.* 3:263.
- 150 Richardson, R.L., F.A. Greco, R.K. Oldham, G.W. Liddle, (1978), *Semin. Oncol.* 5:253.
- 151 Rissanen, P.M., U. Tikka, L.R. Holsti, (1968), *Acta Radiol.* 7:433.
- 152 Rubin, P.H., C.H. Scarantino, (1978), *Intern. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 4:3.
- 153 Rijssel, H.J., E. Hasler, R.W. Sonntag, F. Cavalli, J. Martin, L. Tschopp, K.W. Brunner, (1977), *Schweiz. Med. Wschr.* 107:912.
- 154 Saiontz, H.I., R.J. Dalton, R.J. Eagan, (1977), *Cancer Treat. Rep.* 61:481.
- 155 Samson, M.K., L.H. Baker, R.J. Fraile, R.M. Izbicke, V.K. Vaitkevicius, (1977), *Cancer treat. Rep.* 61:59.
- 156 Samuels, M.L., W.V. Leary, C.D. Howe, (1969), *Cancer Chemother. Rep.* 53:135.
- 157 Sarna, G.P., B.B. Lowitz, C.M. Haskell, F.J. Dorey, M.J. Cline, (1978), *Cancer Treat. Rep.* 62:681.
- 158 Sauer, R., H. Fahrlander, R. Fridrich, (1973), *Scand. J. Gast.* 8:389.
- 159 Saugier, B., M. Brunat, J.F. Cordier, J.P. Gerard, G. Dorsit, J.F. Marchandise, R. Bastidon, M. Perol, (1978), *Nouv. Presse Méd.* 7:1357.
- 160 Seeber, S., C.G. Schmidt, H. Holfeld, E. Scherer, (1977), *D. Med. Wschr.* 102:147.
- 161 Selawry, O.S., (1973), *Cancer Chemother. Rep.* 4:215.
- 162 Selawry, O.S., (1974), *Semin. Oncol.* 1:259.
- 163 Seijdel, H.G., R.H. Creech, W. Mietlowski, C. Perez, (1978), *Semin. Oncol.* 5:288.
- 164 Sherman, D.M., R. Weichselbaum, S.E. Order, L. Cloud, C. Trey, A.J. Piro, (1978), *Cancer* 41:2013.
- 165 Slack, N.H., (1970), *Cancer* 25:987.
- 166 Sörensen, S., H.H. Hansen, P. Dombernowski, (1976), *Cancer Treat. Rep.* 60:1263.
- 167 Straus, M.J., (1974), *Semin. Oncol.* 1:167.
- 168 Straus, M.J., (1976), *Cancer* 38:2232.
- 169 Study-Group for Bronchogenic Carcinoma, (1975), *Br. Med. J.* III:461.
- 170 Sykes, M.P., (1964), *Radiology* 83:1084.
- 171 Takita, H., A. Brugarolas, (1973), *J. Nat. Cancer Inst.* 50:49.
- 172 Takita, H., A. Brugarolas, P. Marabella, R.G. Vincent, (1973), *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 66:472.
- 173 Taylor, S.G., M.A. Donovan, R.W. Sponzo, T.J. Cunningham, J. Horton, (1975), *Cancer Chemother. Rep.* 59:1127.
- 174 Terzakis, J.A., S.C. Sommers, B. Andersson, (1972), *Lab. Invest.* 26:127.
- 175 Trauth, C.J., R.B. Livingston, T.N. Moore, (1978), *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 132.
- 176 Tucker, R.D., A. Ferguson, C. van Wijk, R. Sealy, R. Hewitson, W. Levin, (1978), *Cancer* 41:1710.
- 177 Turek-Maischeider, M., I. Kaem, (1975), *JAMA* 232:625.
- 178 U.I.C.C., (1974), *Classification of Malignant Tumors*, Geneva.
- 179 Veeze, P., (1968), *Rationale and Methods of Early Detection in Lung Cancer*, Proefschrift.
- 180 Veeze, P., (1978), in *Oncologie*, Stafleu, Leiden.

- 181 Vincent, R.G., J.W. Pickren, T.B. Fergen, H. Takita, (1975), *Cancer* 36:873.
- 182 v.d. Wal, A.M., (1964), *Chronische Aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) als voorwaarde voor het ontstaan van bronchuscarcinoom*. Proefschrift, Groningen.
- 183 v.d. Wal, A.M., E. Huizinga, N.G.M. Orie, H.J. Sluiter, K. de Vries, (1966), *Scand.J. Resp. Dis.* 47:161.
- 184 v.d. Wal, A.M., N.G.M. Orie, H.J. Sluiter, K. de Vries, (1966), *T. Soc. Geneesk.* 44:68.
- 185 Warram, J., (1975), *Cancer* 36:914.
- 186 Wassermann, T.H., R.L. Comis, M. Goldsmith, H. Handelsman, J.S. Penta, M. Slavik, T. Soper, S.K. Carter, (1975), *Cancer Chemother. Rep.* 6:399.
- 187 Watson, W.L., J.W. Berg, (1962), *Cancer* 15:759.
- 188 Weiss, R.B., (1978), *Ann. Int. Med.* 88:522.
- 189 Wieberdink, J., (1950), *Over metastasering van kanker*. Proefschrift, Groningen.
- 190 Williams, C., M. Alexander, E.J. Glatstein, J.R. Daniels, (1977), *Cancer Treat. Rep.* 61:1427.
- 191 Wittes, R.E., S. Hopfan, B. Hilaris, R.B. Golbey, M. Melamed, N. Martini, (1977), *Cancer* 40:653.
- 192 Wittes, R.E., S. Hopfan, J.T. Wittes, R.B. Golbey, N. Martini, (1977), *Clin. Bull.* 7:21.
- 193 Wolf, J., P. Spear, R. Yesner, (1960), *Am. J. Med.* 29:1008.
- 194 Yesner, R., B. Gerstl, O. Auerbach, (1965), *Ann. Thorac. Surg.* 1:33.
- 195 Yesner, R., N.A. Gelfman, A.R. Feinstein, (1973), *Amer. Rev. Respir. Dis.* 107:790.

Fig. 5.3. Patients with locoregional processes. Extent of being ambulant.
(Observation until 1-3-1979).

Patienten met locoregionale processen. Mate van ambulatie.
(Observatie tot 1-3-1979).

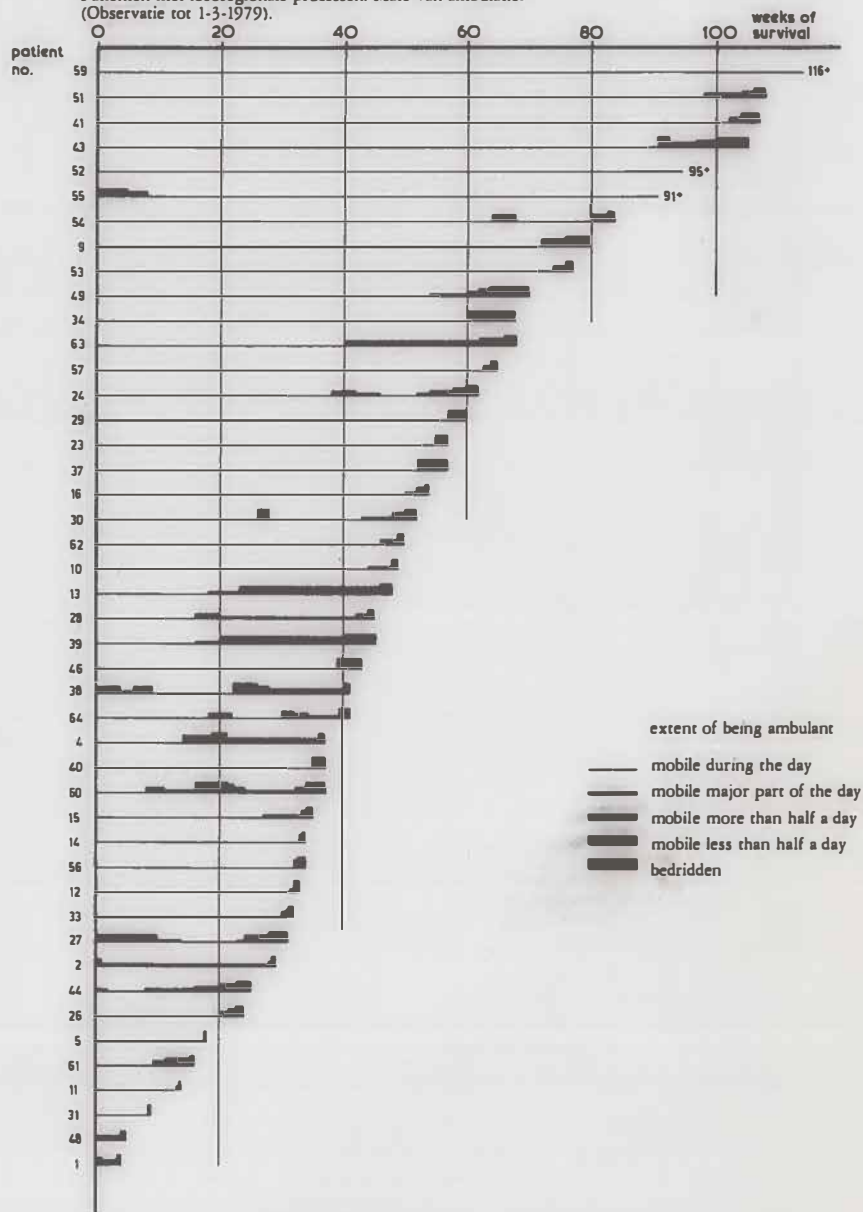


Fig. 5.4. Patients with locoregional processes. Subjective well-being
(Observation untill 1-3-1979).

Patienten met locoregionale processen. Subjectief welbevinden.
(Observatie tot 1-3-1979).

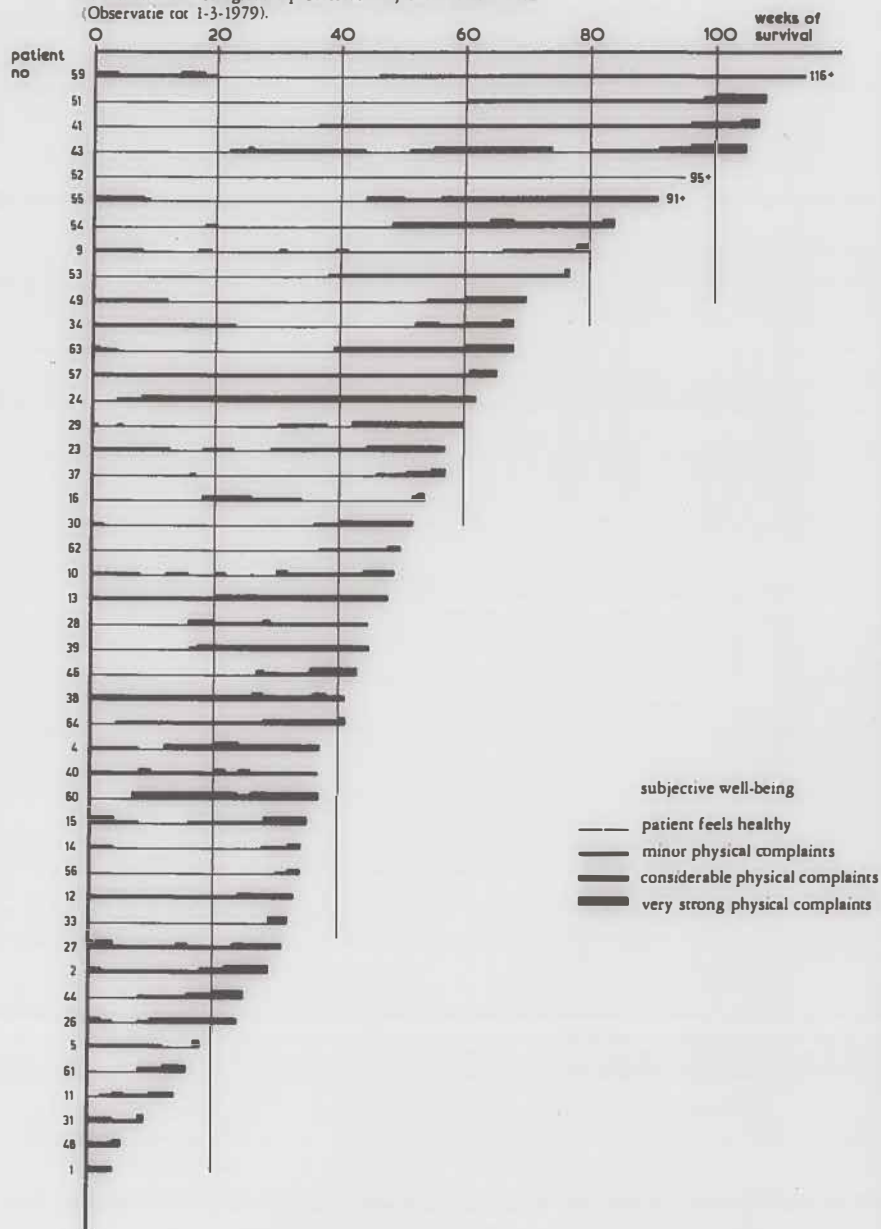


Fig. 5.5. Patients with locoregional processes. Activities. (Observation untill 1-3-1979).

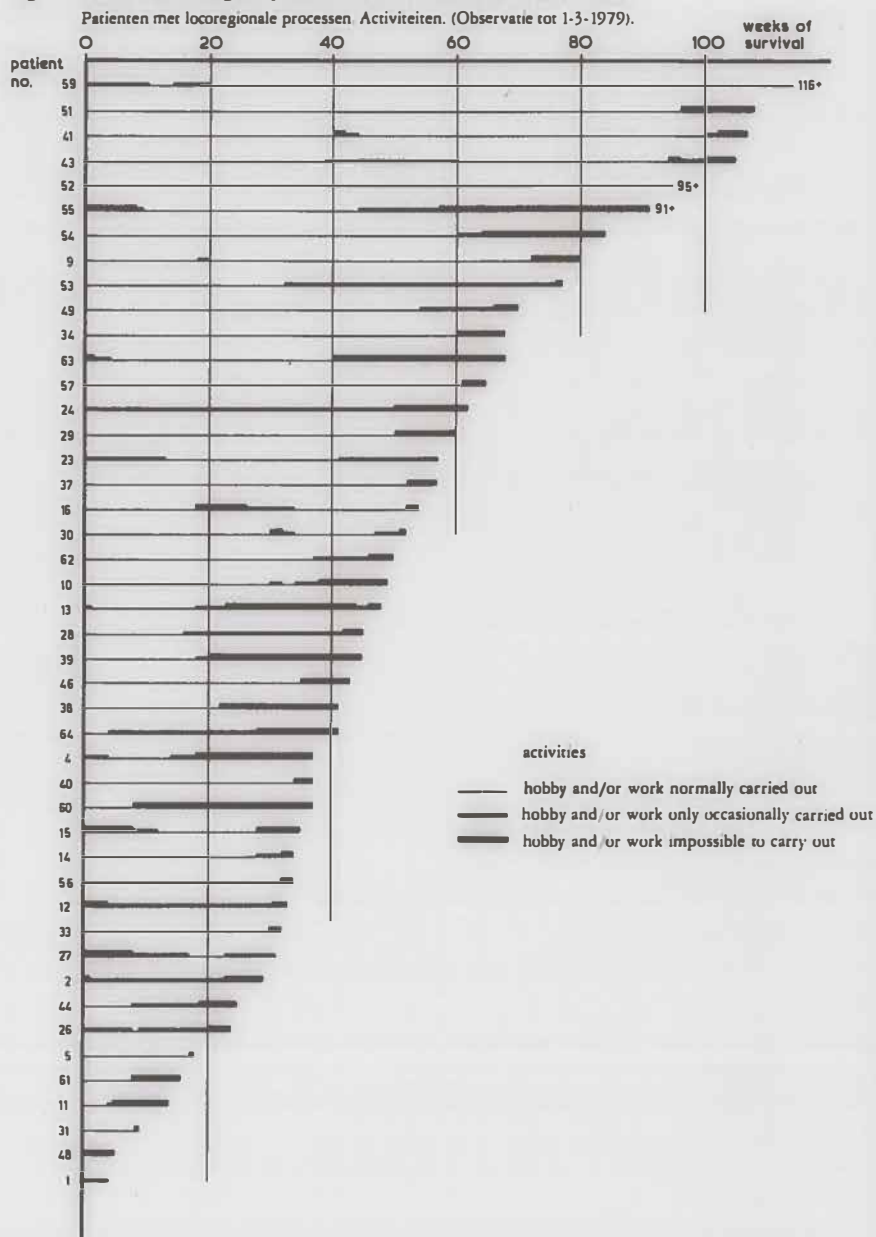


Fig. 5.6. Patients with locoregional processes. Side effects of the medication.
(Observation untill 1-3-1979).

Patienten met locoregionale processen. Bijwerkingen van de medicatie.
(Observatie tot 1-3-1979).

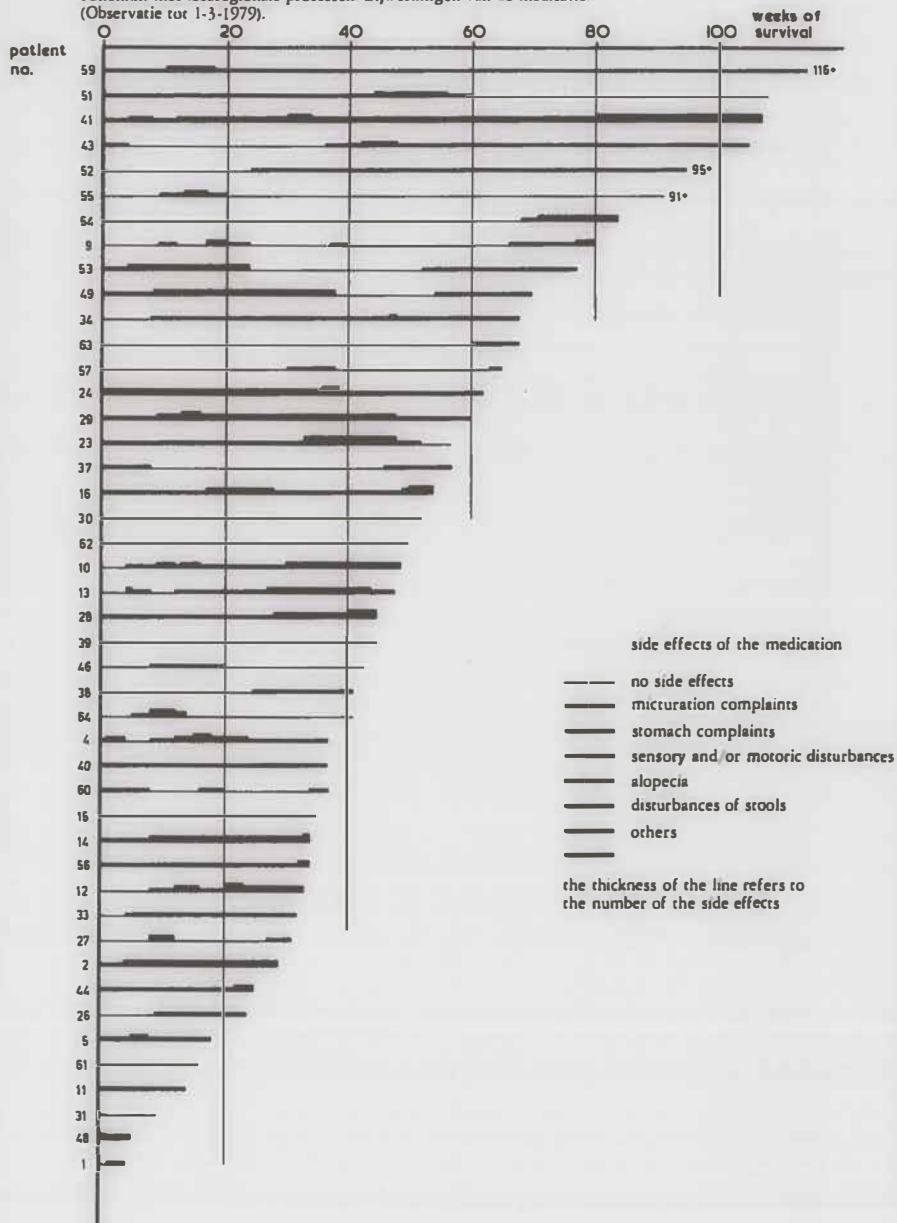


Fig. 5.7. Patients with metastatic diseases. Extent of being ambulant.
(Observation until 1-3-1979).

patienten met metastasen op afstand. Mate van ambulantie.
(Observatie tot 1-3-1979).

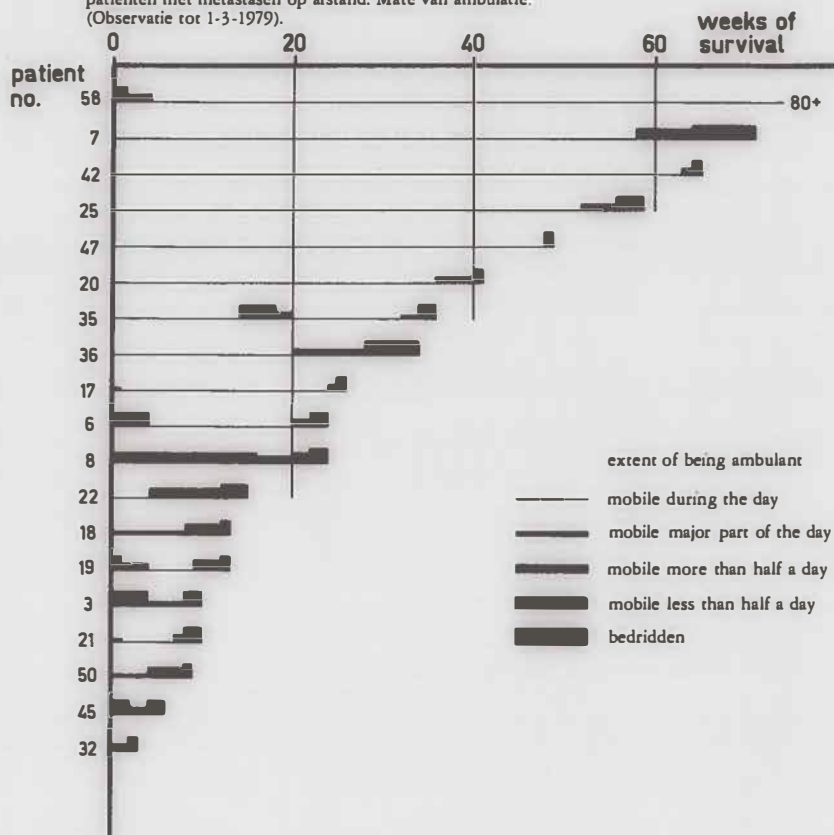


Fig. 5.8. Patients with metastatic diseases. Subjective well-being.
(Observation untill 1-3-1979).

Patienten met metastasen op afstand. Subjectief welbevinden.
(Observatie tot 1-3-1979).

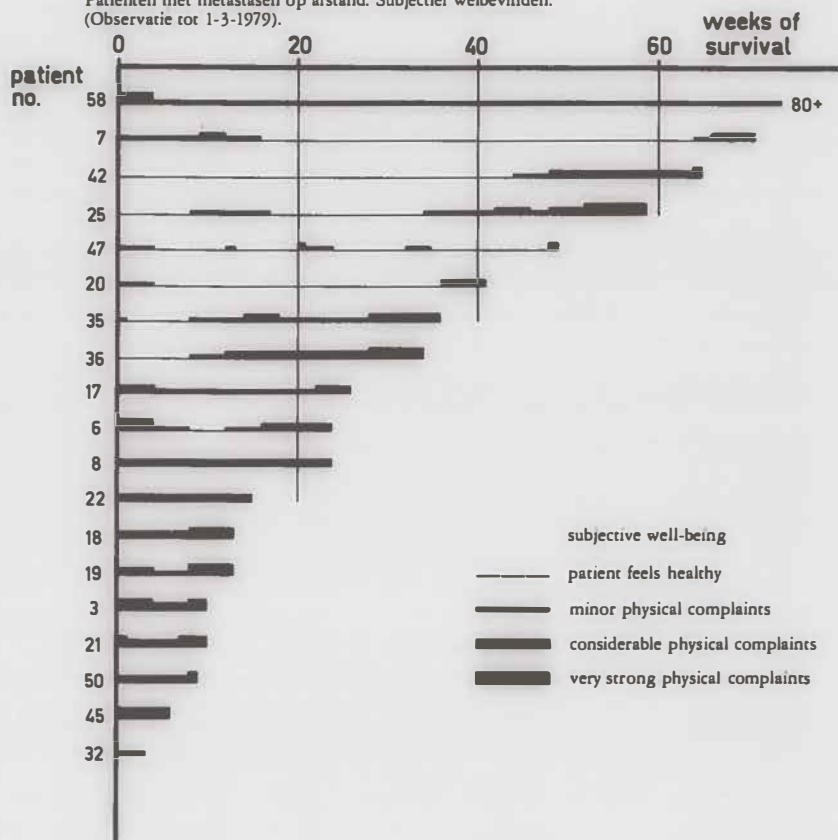


Fig. 5.9. Patients with metastatic diseases. Activities. (Observation untill 1-3-1979).

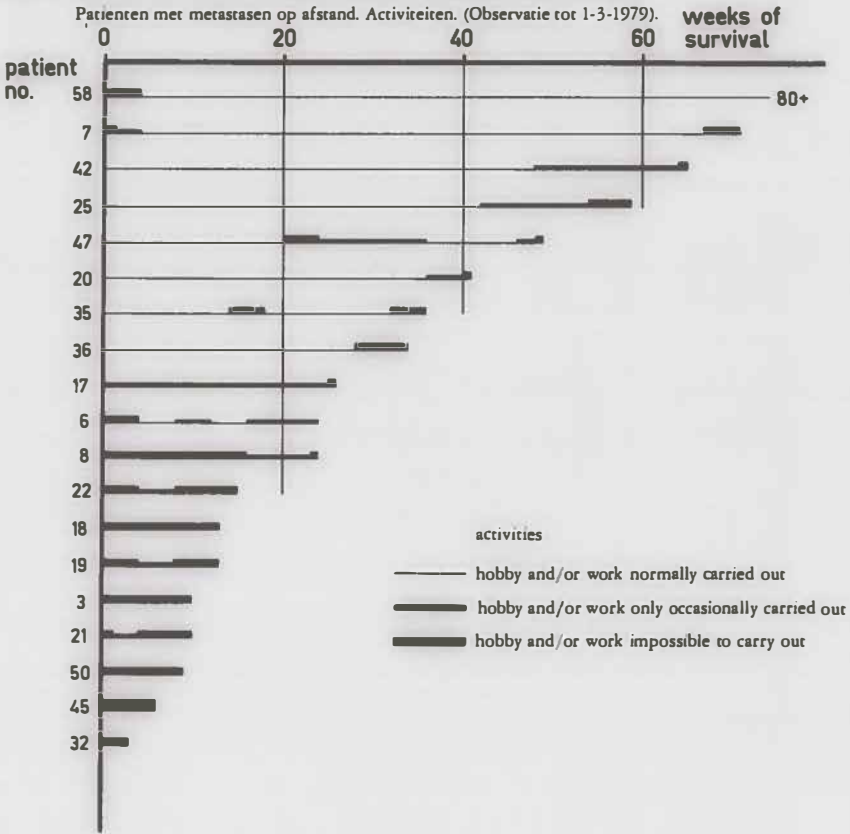


Fig. 5.10. Patients with metastatic diseases. Side effects of the medication.
(Observation untill 1-3-1979).

Patienten met metastasen op afstand. Bijwerkingen van de medicatie.
(Observatie tot 1-3-1979).

